

Groningen

1957

RAYFORD-RAND MEDICAL LIBRARY

DE PROGNOSE
VAN DE OPEN LONGTUBERCULOSE
(uitgezonderd de Primo-tuberculose)

H. P. AKKERMAN

RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

DE PROGNOSE
VAN DE OPEN LONGTUBERCULOSE
(uitgezonderd de Primo-tuberculose)

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN,
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
DR. J. ARIËNS KAPPERS, HOOGLERAAR IN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE, TEGEN DE
BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER
GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP
WOENSDAG 15 MEI 1957 DES NAMIDDAGS
TE 4 UUR

DOOR

HOBBE PAULUS AKKERMAN
GEBOREN TE HUIZUM

UITGEVERIJ EXCELSIOR - ORANJEPLEIN 96 - 'S-GRAVENHAGE

Promotor: Prof. dr. N. G. M. Orie

De tot standkoming van dit proefschrift is mede mogelijk gemaakt door financiële steun, verstrekt door de Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot Bestrijding der Tuberculose, en het Bestuur van het „Groene Kruis Sanatorium” te Delft.

Aan mijn moeder
Aan de nagedachtenis van mijn vader
Aan mijn vrouw.

Bij het verschijnen van dit proefschrift, moge ik U Hoogleraren, Oud-Hoogleraren, Lectoren en Docenten van de Faculteit der Geneeskunde en die der Wis- en Natuurkunde der Utrechtse Universiteit dank zeggen voor het door U gegeven onderwijs.

Ook hen die buiten Universitair verband hebben medegewerkt aan mijn wetenschappelijke en persoonlijke vorming ben ik zeer erkentelijk.

Hierbij gaan mijn gedachten allereerst uit naar de stafleden en het personeel van het Groene Kruis Sanatorium en het Districts Consultatie Bureau te Delft. De wijze waarop U mij in Uw gelederen hebt opgenomen, en hebt geholpen bij het tot stand komen van dit proefschrift, zal ik nooit vergeten.

Voor al aan U, Zeergeleerde Griep, ben ik veel dank verschuldigd. Gij hebt moeite noch tijd gespaard om mij met het geven van leiding en adviezen terzijde te staan.

Ook Sanatorium Zonnestraal mag ik niet onvermeld laten, alwaar ik de eerste schreden heb mogen zetten op het terrein van de longziekten. De maanden daar doorgebracht zijn voor mij onvergetelijk.

Tenslotte rust op mij de aangename verplichting om mijn dank uit te spreken jegens de Groninger Universiteit voor haar welwillendheid, mij als gast toe te staan heden mijn proefschrift in haar midden te verdedigen.

Dat U, Hooggeleerde Orie, als mijn promotor wilt optreden, is mij een grote vreugde.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHOUDSOPGAVE

Verantwoording	7
Hoofdstuk I. Inleiding	11
Hoofdstuk II. Over de wijze waarop de afwijkingen ontdekt worden	
Hoofdstuk III. De betekenis van het bacteriologisch onderzoek voor de prognose der longtuberculose	30
Hoofdstuk IV. De aard en de uitgebreidheid van het proces en haar betekenis voor de prognose	43
Hoofdstuk V. Behandeling en prognose	62
Hoofdstuk VI. Leeftijd en prognose	92
Hoofdstuk VII. Geslacht en prognose	99
Hoofdstuk VIII. Woonplaats van de patient — stad of platteland — en haar betekenis voor de prognose	108
Hoofdstuk IX. De burgerlijke staat van de patient	112
Hoofdstuk X. De invloed van de tuberculeuze belasting op de prognose van de open longtuberculose	114
Hoofdstuk XI. De voedingstoestand en haar betekenis voor de prognose van de open longtuberculose	116

Hoofdstuk XII. De betekenis van de bezinkings- snelheid der rode bloedlichaam- pjes voor de prognose van de open longtuberculose	120
Hoofdstuk XIII. De invloed van een vroeger door- gemaakte pleuritis exsudativa op de prognose van een latere open longtuberculose	122
Hoofdstuk XIV. Recidieven	126
Samenvatting	135
Summary	139
Zusammenfassung	142
Literatuur	145

VERANTWOORDING

In 1939 schreef Griep zijn proefschrift over „de prognose van de open longtuberculose”, waarin hij de gegevens verwerkte van 1846 patienten ingeschreven op het Consultatie-Bureau te 's-Gravenhage (89). Ongeveer gelijktijdig zijn er enkele studies verschenen, die ook over dit onderwerp handelen, waarvan vooral genoemd dienen te worden die van G. Berg (14) en Baart de la Faille (6). Aangezien er in de tijd, die verlopen is tussen 1939 en 1956 grote veranderingen zijn waar te nemen in onderzoek en behandeling der longtuberculose, leek het ons gewenst na te gaan of deze veranderingen van betekenis zijn geweest voor de prognose van de open longtuberculose.

Daarvoor werden de gegevens van 1011 patienten, ingeschreven op het Districts Consultatiebureau te Delft, verwerkt.

Hadden de patienten van Griep allen bij microscopisch onderzoek positief sputum, ons onderzoek betreft 729 patienten met bij direct onderzoek positief sputum, en 282 patienten met alleen bij kweek-onderzoek positief sputum of positieve maaginhoud.

De bedoeling is na te gaan, of er verschil in prognose merkbaar is tussen deze beide groepen.

In het vervolg zal, ter vereenvoudiging, gesproken worden over direct-positieven en kweek-positieven.

De verkregen gegevens worden op diverse manieren gegroepeerd, om zodoende de verschillende facetten, die het vraagstuk van de prognose der open longtuberculose heeft, te kunnen belichten.

Griep's werkwijze is in grote lijnen gevolgd, doch waar nodig, is van moderne werkmethoden gebruik gemaakt.

Vele patienten waren allang bekend op het C.B., doch zijn pas in dit onderzoek opgenomen, toen zij voor de eerste maal positief werden, en wel tussen 1 januari 1940 en 31 december 1954. Zij werden zo mogelijk in het onderzoek betrokken tot 31 december 1955. Voor zo-

ver de patienten vóór deze datum uit ons District zijn vertrokken, zijn inlichtingen opgevraagd uit het District, waarnaar zij werden overgeschreven. Voor de bereidheid deze inlichtingen te verstrekken, zijn wij deze C.B.'s zeer erkentelijk.

Omdat in de meeste artikelen, hierover verschenen, de afwijkingen naar hun uitgebreidheid worden ingedeeld, volgens de door de National Tuberculosis Association in Amerika in „Diagnostic Standards” (52) geadviseerde richtlijnen, zal deze methode ook door ons worden gevolgd.

Niet omdat deze indeling zo ideaal is, maar omdat zij van de beschikbare indelingen het beste voldoet, en een vergelijking met de gegevens uit de literatuur vergemakkelijkt.

Onderscheiden worden:

A. *Minimal lesions*, geringe afwijkingen zonder caverne, enkel- of dubbelzijdig, doch in totaal niet meer ruimte innemende dan het gebied boven de aanhechting van de tweede rib.

B. *Moderately advanced lesions*, enkel of dubbelzijdig, met:

1. een totaal oppervlak van maximaal één gehele long, of tweemaal een halve long bezaaid,
2. dichte grote haarden op maximaal $1/3$ long,
3. een totale diameter der cavernen, indien aanwezig, van niet meer dan 4 cm.

C. *Far advanced lesions*, uitgebreider dan de mod.adv. lesions.

Onze patienten zijn in een van deze drie groepen ondergebracht, na beoordeling van de Röntgenfoto, die gemaakt is, toen de patient voor de eerste maal positief werd.

Aangezien eerst in 1947 het tomografisch onderzoek werd ingevoerd, zijn de beoordelingen na dit jaar op een juistere wijze geschied. Er werden hierdoor meer cavernen ontdekt, dus een proces, dat anders misschien tot de minimal lesions gerekend zou worden, werd toen tot de mod.adv. lesions gerekend, omdat door het tomografisch onderzoek ook een kleine caverne werd gevonden.

Om de tabellen en de besprekingen overzichtelijker te maken, zal in het vervolg steeds gesproken worden over „lesions”, waarmee dan alleen aangeduid worden de boven omschreven processen.

Voor de interpretatie van de gegevens, die een doelgericht onderzoek ons verstrekt, kan men afgaan op de indruk die een vergelijking van twee of meer uitkomsten ons geeft. Evenwel dient men dan te bedenken, dat een verschil tussen deze uitkomsten schijnbaar kan zijn, want de grondmaterialen waaruit de uitkomsten verkregen worden, kunnen wel niet vergelijkbaar zijn. Ook kunnen de verschillen in uitkomsten door toeval veroorzaakt worden terwijl zij tevens sterk beïnvloed kunnen worden door andere, niet bij de bewerking van het materiaal in acht genomen factoren.

Om nu meer zekerheid te verkrijgen, dat een verschil tussen twee uitkomsten ook een reëel verschil is, dient men gebruik te maken van de hulpmiddelen die de moderne statistiek verstrekt.

Statistische bewerking van de gegevens is onmisbaar in deze moderne tijd, ook van medisch-wetenschappelijk werk. Maar de toepassing dient met de nodige soepelheid te geschieden.

Ter verduidelijking geven wij de door ons gebruikte statistische werkmethoden in het kort weer.

I. Standaard-deviatie, $s = \sqrt{\frac{\sum(\bar{x} - \bar{x})^2}{n}}$

Hierbij is te vermelden, dat bij de verwerking van een reeks getallen (populatie) 66% van deze populatie minder dan één standaard-deviatie verschilt van het gemiddelde $\bar{x}$, 95% minder dan twee stand.dev.'s verschilt van het gemiddelde $\bar{x}$, en 1% meer dan drie stand.dev.'s verschilt van het gemiddelde $\bar{x}$.

Deze laatste 1% heeft statistische betekenis, zijnde niet te behoren tot de populatie van de reeks en significant te verschillen met $\bar{x}$.

II. Standard error of difference = $\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}$

waarbij voor kleine groepen de correctie van Bessel is toegepast en voor n_1 genomen werd $n_1 - 1$, en voor n_2 resp. $n_2 - 1$.

Reeks 1 heeft bijv. een standaard-deviatie s_1 en reeks 2 een s_2 . De vraag is nu, of de reeksen uit significant verschillende eenheden zijn opgebouwd.

Als het verschil tussen de gemiddelden uit elke reeks $\bar{x}_1$ en $\bar{x}_2$ groter is dan 2x de standard error of difference, is dit verschil waarschijnlijk significant, bij 3x spreken wij van zeker significant.

III. Null-hypothesis

In vele gevallen kan het gebruik van de null-hypothese ons verder helpen. Uitgaande van de veronderstelling, dat twee behandelingsmethoden (A en B) dezelfde resultaten hebben, wordt bepaald, of de verschillen die men constateert, niet door toeval veroorzaakt worden.

Standard error of difference

$$\sigma = \sqrt{pq \cdot \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}$$

waarin $p = \frac{\text{totaal resultaat}}{\text{totaal aantal gevallen}}$; $q = 1 - p$; n_1 = aantal behandelenden volgens methode A, en n_2 volgens methode B. Indien 100σ kleiner is dan $1/3$ maal het verschil tussen de resultaten-percentages volgens beide methoden gevonden, mogen wij spreken van een sterk significant verschil. Anders uitgedrukt $p < 0.005$, dwz. de kans dat het verschil niet significant is bedraagt minder dan 1 : 200. Ligt de waarde 100σ tussen $1/3$ en $1/2$ maal het verschil, dan spreken wij over waarschijnlijk significant. Beide groepen behandelenden dienen echter te zijn blootgesteld aan eenzelfde risico. Is dit niet het geval, dan geeft de significantie alleen maar aan, hoe verschillend deze risico's waren.

IV. χ^2 -test

Deze methode test de werkelijkheid van associaties. Bepaald wordt, of de geobserveerde frequenties (O) in een distributie significant verschillen met de frequenties, die verwacht mogen worden (E) als wij uitgaan van de null-hypothese.

$$\chi^2 = \sum \left(\frac{O - E}{E} \right)^2.$$

De verwachte $\chi^2 = 0$. De vraag of de uitkomst χ^2 groot genoeg is om de null-hypothese te weerleggen, kan beantwoord worden door gebruik te maken van bepaalde tabellen.

Wij weten dan, of het verschil in frequenties door toeval is ontstaan of niet.

Bij deze methode worden de uitkomsten uitgedrukt in:

$p = 0.001$ (sterk significant)

$p = 0.01$ (significant)

$p = 0.05$ (waarschijnlijk significant).

Hoofdstuk I

INLEIDING

"Perhaps the most fascinating problem in the study of Tuberculosis, is the notorious difficulty of making a prognosis" — Tattersall.

Wanneer wij spreken over de prognose van de open longtuberculose, dan bedoelen wij daarmee, dat wij de vraag dienen te beantwoorden welke kansen de patient heeft ten aanzien van sterfte, het optreden van recidieven en de validiteit.

Het lijkt ons gewenst, om gelijk met de bespreking van de prognose der open longtuberculose, enkele indrukken weer te geven over de prognose van de tuberculose in het algemeen. Hiermede is de open longtuberculose immers nauw verbonden.

De tuberculose-morbiditeit

In vele landen, ook in Nederland, daalt de morbiditeit (126). Oosterbaan (156) en tabel 1, geeft voor Nederland de C.B. -cijfers over de jaren 1949 t/m 1955, waarvan die over 1955 nog voorlopig zijn.

Tabel 1
Daling van morbiditeit en mortaliteit in % ten opzichte van 1949, van alle vormen van tuberculose (volgens Oosterbaan).

	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955
Morbiditeit	100	92	85	80	73	58.5	49.5
Mortaliteit	100	79	68	52	40	33	29
Letaliteit	13.2	11.9	11.1	9.2	7.6	7.8	8.2

De daling is het meest opvallend bij de jongeren (156). Wellicht wordt dit veroorzaakt, doordat bij het Bevolkingsonderzoek juist veel afwijkingen bij ouderen ontdekt worden.

Over de open longtuberculose vinden wij weinig morbiditeitscijfers. Sommigen zien een toeneming (117), anderen een afnemning (173) van de morbiditeit bij de Consultatie-Bureau-patienten.

Deze controverse komen wij regelmatig in de literatuur tegen. Zij berust misschien op wezenlijke verschillen in sociale omstandigheden en behandeling in de diverse landen. Doch ook is het mogelijk, dat de verschillen toevallig zijn, en veroorzaakt worden omdat in het ene land bijvoorbeeld wel bevolkingsonderzoek wordt verricht, in een ander land daarentegen niet.

Een andere verklaring is misschien, dat door de invoering van het kweekonderzoek meer processen tot de open tuberculose gerekend worden; de toename is dan dus schijnbaar. Auteurs die zich langer met kweekonderzoek bezig hielden, nemen dan ook een daling van de morbiditeit waar (173).

De tuberculose-mortaliteit

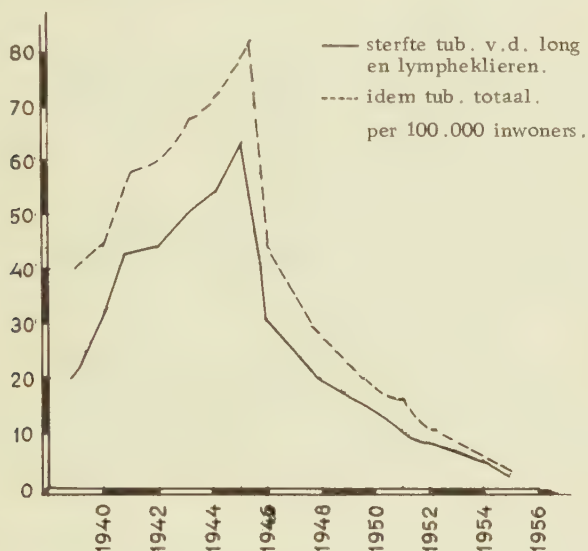
Ook de mortaliteit daalt in vele landen, doch niet overal in dezelfde mate. Misschien komt dit, door verschillen in ras, voeding, arbeidsgewoonten of behandeling. Beschouwingen hierover blijven speculatief. In tabel 2 wordt de sterfte aan tuberculose weergegeven over het jaar 1950 per 100.000 inwoners en wel voor diverse landen.

Tabel 2
Sterfte aan tuberculose per
100.000 inwoners in 1950.

Denemarken	14	58
Nederland	19	78
IJsland	20	71
Zweden	22	63
U. S. A.	22	41
Canada	26	43
Noorwegen	29	55
Duitsland	33	50
Zwitserland	35	
Engeland	26	
Schotland	53	
Finland	93	
Frankrijk	57	49
Spanje	103	
Portugal	142	

N.B. In de 2e kolom staan de
getallen, die de daling
in % geven t.o.v. 1945.

Stellig mogen wij aannemen, dat naast een verbeterde behandeling ook een verhoging van het algemeen welvaartspeil de mortaliteit in gunstige zin heeft beïnvloed. Onder slechte economische omstandigheden, zoals die, welke zich in een tijd van oorlog voordoen, neemt, zoals uit grafiek 1 blijkt, de mortaliteit sterk toe, doch zodra de omstandigheden weer beter worden, treedt een snelle sterftedaling op.



Grafiek 1
(naar van der Lee (135))

Wat betreft de open longtuberculose, wordt veelal niet gesproken over mortaliteit, maar van overlevingskansen. Tattersall (198) heeft een onderzoek ingesteld naar die overlevingskansen na een bepaald aantal observatiejaren. Hij zag, dat wanneer een patient nog 2 jaar leefde na het stellen van de diagnose, er een 50 : 50 kans was om nog 5 jaar te leven; na 5 jaren was er een 50 : 50 kans om nog 15 jaar te leven, en na 10 jaar een 2 : 1 kans om nog 10 jaar te leven.

Toch ziet Berg (14) zelfs na 20 jaar nog een mortaliteit, die 4x hoger is, dan die van de normale bevolking. Tevens neemt Berg waar, dat met een toenemend aantal observatie-jaren de prognose verbetert, ongeacht de diagnose-leeftijd en het geslacht (tabel 3).

Tabel 3
Aantal personen per 100, die nog 5 jaar overleven na reeds
1 t/m 10 jaren overleefd te hebben. (Volgens Berg).

ob. j.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
mannen	57	48	54	59	63	66	70	72	76	80	79
vrouwen	30	41	50	58	63	66	73	79	82	83	89

Er is geen rekening gehouden met verschil in processen. Volgens Berg zijn de ernstige acute processen vooral verantwoordelijk voor de sterfte in de eerste jaren; de milde chronische gevallen voor de sterfte in de latere jaren (14).

Met de toename van het aantal observatiejaren neemt de mortaliteit af volgens Berg. Deze cijfers zijn neergelegd in tabel 4. Voor de diverse leeftijdsgroepen zijn de getallen iets anders, maar de tendens is dezelfde.

Tabel 4
Mortaliteit na jaren observatie (volgens Berg).

1	2-3	4-5	6-7	8-10	11-15	16-20	observatiejaren
32.6	17.6	11.6	9.1	6.1	4.1	2.9	%

De resultaten waartoe men in verschillende landen komt, komen aardig met elkaar overeen, doch er blijven verschillen evenals bij de morbiditeit, omdat sociale- en economische omstandigheden enz. niet te standaardiseren zijn. Ook zullen er verschillen bestaan in diagnostiek en behandeling in de diverse landen. Tabel 5 geeft een overzicht van de overlevingscijfers van patienten met open longtuberculose uit de jaren 1810-1950, weergegeven door onderzoekers uit diverse Europese landen.

Om te kunnen zien, of de mortaliteit in de loop der jaren afneemt, verzamelden wij van enkele auteurs de mortaliteitscijfers. Deze werden door hen bepaald voor verschillende diagnose-jaargroepen, 5 jaar na het stellen van de diagnose (14, 30, 31, 77, 89, 149).

Hoewel er een geringe daling in het sterftecijfer aan open longtuberculose schijnt op te treden, blijken bij geen der auteurs de verschillen statistisch significant te zijn. Sommigen (6, 174) vinden wel een significante da-

Tabel 5
Open longtuberculose. Overleving na 3,5 en 10 jaar. (Overzicht literatuur.)

Jaar van onderzoek	C.B. of Sanat. patienten	Onderzoeker	Land	Periode van onderzoek	Aantal patienten	% dat leeft na .. jaren		
						3	5	10
1825		Louis/Bayle	Frankrijk	1810-1825	200	15	6	3
1865		Pollock	Engeland	1810-1865	1235	41	15	2
1902		Stadler	Duitsland	1892-1902	670	72	59	25
1907		Holst	Noorwegen	1891-1901	2005	52	39	17
1930	San.	Fürth	Zwitserland	1912-1919		44	30	18
1933	San.	Münchbach	Duitsland	1920-1927		59	48	34
1936	C.B.	Lissant-Cox	Engeland	1920-1925	1538	23	--	12
1936	C.B.	Braeuning	Duitsland	1920-1928	951	39	28	16
1936	San.	Bentley	Engeland	1927		34	24	--
1937	San.	Martensson	Denemarken	1910-1920		54	43	32
1937	C.B.	Bäcker	Noorwegen	1911-1930	2312	47	35	21
1939	C.B.	Griep	Nederland	1920-1937	1846	64	51	34
1939	San.	Baart de la Faille	Nederland	1922-1935	1131	74	52	41
1939		Lindhardt	Denemarken	1930	2545	37	30	--
1941	C.B.	Berg	Zweden	1910-1934	6156	43	33	22
1943		Thompson	Engeland	1928-1938	406	37	27	14
1947		Tattersall	Engeland	1914-1940	1192	44	32	22
1951	C.B.	Ross Niklassen	Denemarken	1936-1949		--	70	--
1951	San.	Larmola	Finland	1938-1946	1842	--	50	--

ling van de sterfte, en schrijven dit toe aan de invoering van de collaps-therapie omstreeks 1930.

Eigen onderzoek

Ter vergelijking met de door Griep (89) genoemde cijfers hebben wij alleen die patienten genomen, die van het totaal aantal overbleven, na weglating van die patienten, die niet aan tuberculose zijn overleden en de patienten, die wij uit het oog verloren. Deze laatsten worden gemakshalve aangeduid als „lost patients”.

In de overige hoofdstukken hebben wij deze laatste twee groepen wel verwerkt, om alle beschikbare materiaal te kunnen benutten, en dus vooral over de eerste observatiejaren betere gegevens te verkrijgen.

Allereerst bezien wij de sterfte aan tuberculose van lijdens aan open longtuberculose 5 en 10 jaar na het stellen van de diagnose (tabel 6).

De sterfte blijkt dus in ons materiaal na 5 jaar nog maar weinig toe te nemen. Wel is er een groot verschil in sterfte tussen patienten, die ontdekt zijn in de jaren

Tabel 6
Sterfte aan open longtuberculose na 5, 10 en 15 jaar.

Van de lijdens aan open longtuberculose	Diagnose- jaren	Sterven binnen:					
		5 jaar		10 jaar		15 jaar	
		aantal	%	aantal	%	aantal	%
Griep (directpositief)							
372	1920-1925	193	52	250	67	276	75
603	1925-1930	307	51	401	67	--	--
550	1930-1935	255	46	--			
Bij diagnose directpositief							
199	1940-1945	78	39.2	82	41.2		
327	1945-1950	88	26.9				
Bij diagnose kweekpositief							
19	1940-1945	6	31.6	6	31.6		
48	1945-1950	2	4.2				

Ons materiaal

1940-1945 en patiënten, uit de jaren 1945-1950. Deze verschillen zijn statistisch sterk significant ($p < 0.005$). Ter vergelijking worden ook de cijfers van Griep vermeld. Griep kon tot 1930 geen verbetering van de prognose aantonen, maar daarna trad een lichte verbetering in. Vergelijken wij zijn cijfers met die van ons, dan zien wij, dat de na 1930 begonnen daling in het sterftcijfer flink heeft doorgezet. Zowel van de direct positieve, als van de kweekpositieve patiënten, hebben wij een „afstertabel” gemaakt, om na te gaan, of er een verschil in prognose is waar te nemen. Eerst werden de aantallen bepaald, die overbleven, wanneer de aan andere ziekten overleden en uit het gezicht verdwenen patiënten weggeleten werden en wel voor elk diagnosejaar, mannen en vrouwen apart (tabellen 7 en 10).

Vervolgens werd nagegaan, hoeveel van de verwerkte patiënten uit de diverse diagnosejaren, na een bepaald aantal observatiejaren aan tuberculose zijn overleden (tabellen 8 en 11). Hieruit zijn de „afstertabellen” 9 en 12 samengesteld.

Wij zien uit de tabellen 8 en 11, dat na 3 jaar van alle kweekpositieven niemand meer aan tuberculose sterft; van de direct positieven, gediagnostiseerd tussen 1940 en 1953 stierven binnen 3 jaar 155 patiënten. Dit is 84% van allen die uit deze groep gestorven zijn. Daarom is in de overige hoofdstukken steeds vermeld, de mortaliteit bin-

nen 3 jaar na het stellen van de diagnose. Het nemen van een ruimere „mortaliteitstermijn” zou dus wel zuiverder zijn, maar het aantal verwerkte patienten, dat dan 5 jaar follow-up moet hebben (dus vóór 1950 gediagnostiseerd), wordt dan aanmerkelijk kleiner. Daar het vooral om de latere jaren gaat, hebben wij de beide nadelen tegen elkaar afgewogen, en besloten liever meer patienten te bestuderen en het 16% mortaliteits-verschil min of meer te verwaarlozen.

In de tabellen 8 en 9 zijn tevens weergegeven de door Griep gevonden percentages.

Was bij Griep reeds na 5 jaar ongeveer de helft overleden, bij ons pas na 15 jaar. Wij vonden beiden de sterfte in de eerste jaren het grootst. Hieruit blijkt dus, dat de door Griep gevonden sterftecijfers bij patienten met open longtuberculose uit de jaren 1920-1938 veel hoger zijn, dan de door ons gevonden cijfers bij patienten uit de jaren 1940-1955. De jaren 1941 en 1943 t/m 1946 gaven de hoogste sterftecijfers te zien (tabellen 8 en 11). Dit behoeft ons niet te verwonderen, daar de invloed van de wereldoorlog zich hier manifesteert. De sterfte onder de vrouwelijke patienten is, vooral bij de kweekpositieven, veel hoger dan bij de mannelijke. Bij de directpositieven valt dit verschil na 13 jaar weg.

Ook blijkt de sterfte bij hen, die bij de diagnose directpositief sputum hebben, veel groter te zijn, dan bij de kweekpositieven. Dat men hier nog niet al te gauw een conclusie mag trekken moge uit de volgende hoofdstukken blijken.

Tenslotte worden in tabel 13, die een combinatie is van de tabellen 8 en 11, de direct- en kweekpositieven tezamen genomen, echter weer onderverdeeld in mannen en vrouwen, terwijl daarnaast de veel hogere cijfers van Griep zijn gegeven ter vergelijking.

Nu blijkt, dat de hogere sterfte der vrouwen maar in enkele diagnosejaren voorkomt, te weten 1940, 1942 t/m 1943, 1945 t/m 1947, 1949 en 1953 t/m 1954. In de totaal-kolom vallen ook hier de slechte jaren 1941 en 1943 t/m 1946 op.

Na vergelijking van deze door ons verzamelde gegevens met die van Griep, komt dus wel zeer sterk de indruk naar voren, dat de prognose van de open longtuberculose in de loop van de laatste 15 jaren belangrijk verbeterd is. In elk geval leeft men nu, nadat een open tuberculeus

longproces is ontdekt, belangrijk langer dan vroeger het geval was.

Dit is zeer verheugend en zoals reeds in de verantwoording werd medegedeeld, is het juist de bedoeling van dit onderzoek na te gaan, of de prognose van de open longtuberculose de laatste jaren verbeterd is.

Vanzelfsprekend kunnen wij met de constatering van dit feit nog niet geheel tevreden zijn. Zoals ook reeds eerder gezegd is, zijn er vele factoren veranderd, die hun invloed kunnen uitoefenen op de prognose van de tuberculose, als daar zijn: verbeterde sociale omstandigheden, verbeterde opsporing, verbeterde diagnostiek, verbeterde behandeling enz. Daarom rijst meteen de vraag, aan welke van deze factoren nu hoofdzakelijk deze spectaculaire verbetering van de prognose van de open longtuberculose kan worden toegeschreven.

In de volgende hoofdstukken zal getracht worden hierin enig inzicht te verkrijgen, al mag natuurlijk direct al verwacht worden dat deze verbetering niet door één, maar door een complex van factoren zal worden veroorzaakt.

Alleen wat betreft de verbeterde sociale omstandigheden was een nader onderzoek onuitvoerbaar, bij gebrek aan voldoende juiste gegevens.

Tabel 7
Lijders aan open longtuberculose met directpositief sputum,
uit de jaren 1940-1955.

Jaar van diagnose	aantal			lost			overl. niet-tub.			overigen		
	man	vrouw	man + vrouw	man	vrouw	man + vrouw	man	vrouw	man + vrouw	man	vrouw	man + vrouw
1940	15	15	30	1	4	5	-	-	-	14	11	25
1941	17	13	30	1	-	1	-	1	1	16	12	28
1942	21	12	33	-	2	2	-	-	-	21	10	31
1943	39	21	60	3	-	3	1	-	1	35	21	56
1944	38	28	66	1	1	2	4	1	5	33	26	59
1945	52	39	91	2	1	3	2	1	3	48	37	85
1946	35	23	58	2	2	4	1	-	1	32	21	53
1947	33	17	50	1	1	2	-	1	1	32	15	47
1948	42	31	73	-	-	-	-	-	-	42	31	73
1949	48	24	72	2	-	2	1	-	1	45	24	69
1950	24	15	39	1	1	2	-	-	-	23	14	37
1951	27	16	43	-	-	-	-	2	2	27	14	41
1952	25	14	39	-	-	-	-	-	-	25	14	39
1953	15	7	22	-	-	-	-	-	-	15	7	22
1954	16	7	23	-	-	-	-	-	-	16	7	23
Totaal	447	282	729	14	12	26	9	6	15	424	264	688

Tabel 8

Van de lijdens aan open longtuberculose met direct positief sputum, uit de afzonderlijke jaren, zijn na ... jaar gestorven aan tuberculose.

Aantal	Jaar van diagnose	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	%	Griep	
																		%	jaar
25	1940	4	8	9	10	11	11	11	12	12	12	12	12	12	12	12	48	69	1920
28	1941	7	7	9	10	13	13	13	13	13	13	13	13	13	15		50	82	1921
31	1942	3	7	7	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9			27	74	1922
56	1943	8	10	15	17	18	19	20	20	20	20	20	20	20			36	71	1923
59	1944	16	23	24	27	27	27	27	27	28	28	28					47	66	1924
85	1945	25	33	35	36	38	40	40	40	40	40						47	71	1925
53	1946	11	15	18	19	20	21	21	21	21							40	66	1926
47	1947	4	7	8	9	9	10	11	11								23	69	1927
73	1948	9	11	11	11	11	11	11									15	54	1928
69	1949	3	8	9	9	10	10										15	54	1929
37	1950	1	2	2	2	2											5	44	1930
41	1951	2	2	2	2												5	43	1931
39	1952	2	5	6													15	34	1932
22	1953	3	3														14	28	1933
23	1954	2															9	21	1934
688	Totaal	100	141	155	161	168	171	163	153	143	122	82	54	34	26	12			

Tabel 9

"Asterf-tabel" van de directpositieve patiënten uit de jaren 1940-1955.

man	vrouw	man en vrouw	binnen .. jaar	overleden aan tuberculose						Griep 1920-1937
				man	vrouw	man en vrouw	man%	vrouw%	man en vrouw%	
424	264	688	1	62	38	100	14.6	14.4	14.5	11
408	257	665	2	79	62	141	19.3	24.1	21.2	27
393	250	643	3	88	67	155	22.4	26.8	24.1	36
368	236	604	4	91	70	161	24.7	29.7	26.6	44
341	222	563	5	94	74	168	27.6	33.3	30.0	49
318	208	526	6	93	78	171	29.2	37.5	32.5	54
273	184	457	7	90	73	163	33.0	39.7	35.7	59
231	153	384	8	83	70	153	36.0	45.8	40.0	62
199	138	337	9	76	67	143	38.2	48.5	42.4	65
167	117	284	10	65	57	122	39.0	48.7	43.0	66
119	80	199	11	46	36	82	38.4	45.0	41.2	69
86	54	140	12	29	25	54	33.7	46.3	38.6	71
51	33	84	13	18	16	34	35.3	48.5	40.0	73
30	23	53	14	15	11	26	50.0	47.8	49.0	74
14	11	25	15	7	5	12	50.0	45.4	48.0	74

Tabel 10
Lijders aan open longtuberculose (kweekpositief) uit de jaren 1940-1955.

Jaar van diagnose	aantal			lost			overl. niet-tub.			overigen		
	man	vrouw	man + vrouw	man	vrouw	man + vrouw	man	vrouw	man + vrouw	man	vrouw	man + vrouw
1940	3	1	4	-	-	-	-	-	-	3	1	4
1941	-	1	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
1942	1	1	2	-	-	-	-	-	-	1	1	2
1943	3	5	8	-	2	2	-	-	-	3	3	6
1944	5	4	9	1	1	2	-	-	-	4	3	7
1945	1	2	3	-	-	-	-	-	-	1	2	3
1946	10	3	13	-	-	-	-	-	-	10	3	13
1947	7	5	12	-	-	-	-	-	-	7	5	12
1948	3	6	9	-	-	-	-	-	-	3	6	9
1949	10	1	11	-	-	-	-	-	-	10	1	11
1950	23	18	41	-	2	2	1	-	1	22	16	38
1951	11	18	29	-	-	-	-	-	-	11	18	29
1952	16	25	41	-	-	-	1	-	1	15	25	40
1953	32	20	52	-	-	-	-	-	-	32	20	52
1954	29	18	47	-	-	-	-	-	-	29	18	47
Totaal	154	128	282	1	6	7	2	-	2	151	122	273

Tabel 11
Van de lijders aan open longtuberculose (kweekpositief) uit de afzonderlijke jaren, zijn na ... jaar overleden aan tuberculose.

Aantal	Jaar van diagnose	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
4	1940	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0	1941	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	1942	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	1943	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	-	-	-
7	1944	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	-	-	-	-
3	1945	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-
13	1946	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	1947	1	1	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-
9	1948	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	1949	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
38	1950	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	1951	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	1952	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
52	1953	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47	1954	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
273	Totaal	7	10	9	10	9	8	8	8	7	7	6	3	-	-	-

Tabel 12
"Afsterf-tabel" van de kweekpositieve patienten uit de jaren 1940-1955.

man	vrouw	man + vrouw	binnen .. jaar	overleden aan tuberculose					
				man	vrouw	man + vrouw	man%	vrouw%	man en vrouw%
151	122	273	1	1	6	7	0.6	4.9	2.6
122	104	226	2	2	8	10	1.6	7.7	4.4
90	84	174	3	2	7	9	2.2	8.3	5.2
75	59	134	4	2	8	10	2.7	13.6	7.5
64	41	105	5	2	7	9	3.1	17.0	8.6
42	25	67	6	1	7	8	2.4	28.0	12.0
32	24	56	7	1	7	8	3.1	29.2	14.3
29	18	47	8	1	7	8	3.4	38.9	17.0
22	13	35	9	1	6	7	4.5	46.1	20.0
12	10	22	10	1	6	7	8.3	60.0	31.8
11	8	19	11	1	5	6	9.1	62.5	31.6
7	5	12	12	-	3	3	0.0	60.0	25.0
4	2	6	13	-	-	-	0.0	0.0	0.0
3	1	4	14	-	-	-	0.0	0.0	0.0
3	1	4	15	-	-	-	0.0	0.0	0.0

Tabel 13
Van de lijdens aan open longtuberculose (verminderd met lost en overleden niet aan tuberculose) uit de afzonderlijke jaren, zijn onderverdeeld naar het geslacht overleden aan tuberculose.

Jaar van diagnose	Aantal pat.		aantal overleden						Griep		Aantal obs. jaren
	man	vrouw	mannen		vrouwen		mannen en vrouwen			diagn. jaren	
			a	%	a	%	a	%			
1940	17	12	7	41	5	42	12	41	69	1920	15
1941	16	12	8	50	6	50	14	50	82	1921	14
1942	22	11	4	18	5	45	9	27	74	1922	13
1943	38	24	11	29	12	50	23	37	71	1923	12
1944	37	29	18	49	13	45	31	47	66	1924	11
1945	49	39	19	40	22	57	41	47	71	1925	10
1946	42	24	11	26	10	42	21	32	66	1926	9
1947	39	20	7	18	5	25	12	20	69	1927	8
1948	45	37	7	16	4	11	11	13	54	1928	7
1949	55	25	5	9	5	20	10	13	54	1929	6
1950	45	30	3	7	-	-	3	4	44	1930	5
1951	38	32	2	5	1	3	3	4	43	1931	4
1952	40	39	4	10	2	5	6	8	34	1032	3
1953	47	27	2	4	2	8	4	6	28	1933	2
1954	45	25	1	2	1	4	2	3	21	1934	1
Totaal	575	386	109	19	93	24					

N.B. De directpositieven en kweekpositieven zijn tezamen genomen.

Hoofdstuk II

OVER DE WIJZE WAAROP DE
AFWIJKINGEN ONTDEKT WORDEN

"Vroege diagnostiek is essentieel voor
een goede tuberculosebestrijding".

Men mag veilig aannemen, dat wanneer betere opsporingsmethoden tengevolge hebben, dat tuberculeuze processen eerder ontdekt worden, dit zijn invloed zal uitoefenen op de prognose van de tuberculose.

Het oprichten van Consultatie-bureaus in het begin van deze eeuw zal ongetwijfeld tengevolge gehad hebben, dat er meer gevallen van tuberculose gediagnostiseerd werden. Toch werd een vroegere opsporing eerst goed mogelijk toen het Röntgenonderzoek zijn vaste plaats kreeg op het Consultatie-bureau. De huisarts zal daardoor meer vertrouwen gekregen hebben in de mogelijkheden van het Consultatie-bureau, waardoor zijn verwijzingspercentage gestegen zal zijn.

Het contact-onderzoek is in feite de eerste poging geweest tot een meer actieve tuberculose-bestrijding. Immers nu werden in het onderzoek betrokken zich gezond voelende personen. Enkele ernstige infecties, geconstateerd bij schoolgaande kinderen, vestigden er de aandacht op, dat ook niet-contacten, die zich gezond voelen, aan tuberculose konden lijden. Daardoor ontstond het groeps-onderzoek, waarvan de verplichte keuring van onderwijzend personeel wel het eerste voorbeeld in groot verband was. Dit groeps-onderzoek kreeg weldra ook een vaste plaats in vele bedrijven. Bij deze onderzoekingen werden een niet onaanzienlijk aantal gevallen van actieve tuberculose gevonden.

Toch duurde het nog tot na de laatste wereldoorlog, voor in ons land aan bevolkingsonderzoek begonnen kon worden. Dit was pas mogelijk toen er goede kleinbeeld-apparaten voor massa-onderzoek in de handel kwamen. Groeps- en bevolkingsonderzoek lijken methoden te zijn,

die bij uitstek geschikt zijn voor vroege opsporing van de tuberculose.

Daar in het district waaruit wij ons materiaal geput hebben, het bevolkingsonderzoek reeds in 1949 begon en de inwoners uit de meeste gemeenten van dit district reeds voor de derde maal zijn onderzocht, lijkt het nuttig te pogen uit te maken, of deze verbeterde opsporing zichtbaar is in de prognose van de longtuberculose der laatste jaren.

In de hieronder volgende tabel 14 — ontleend aan Griep (92) — kan men zien welk een belangrijke plaats het groeps- en bevolkingsonderzoek is gaan innemen in onze tuberculose-bestrijding. Het blijkt dan, dat deze wijzen van onderzoek voornamelijk van belang zijn voor phthisische processen, die processen dus, waarover dit onderzoek hoofdzakelijk gaat. Primaire processen worden vooral ontdekt via huisarts en contactonderzoek.

Tabel 14
Wijze waarop actieve afwijkingen worden
ontdekt (volgens Griep).

Percentages	1951	1952	1953
Schoolarts	0.3	0.6	2.2
Eigen beweging	1.3	1.1	1.0
Huisarts	39.5	33.5	31.0
Specialist	7.8	9.0	9.8
Contact-onderzoek	9.6	8.1	10.0
Bevolkingsonderzoek	9.3	10.7	11.8
Groepsonderzoek	4.7	4.7	3.3
Keuringen	2.6	2.8	3.4
Anderen	8.8	7.3	5.0
Periodieke controle	16.1	22.2	22.5
Totaal aantal patienten	12860	11674	10431

In Nederland vond men bij het bevolkingsonderzoek in de periode 1949-1952, per duizend onderzochten, gemiddeld 2 patienten die lijdende waren aan een actieve longtuberculose (70). Daarnaast bleek nog een zelfde aantal personen afwijkingen te vertonen, die niet direct actief genoemd konden worden. Hier kon worden volstaan met een periodieke controle op het C. B.

Bij een volgend bevolkingsonderzoek blijkt het aantal gevallen van tuberculose dat gevonden wordt niet onaanzienlijk kleiner te zijn. Over het algemeen is de opkomst

bij het bevolkingsonderzoek in ons land zeer bevredigend (53). De opkomst der vrouwen is beter dan die der mannen, terwijl de jongeren enthousiaster zijn dan de ouderen.

Het spreekt vanzelf, dat de cijfers van gevonden afwijkingen in andere landen ons niet zoveel kunnen zeggen, en dat ze van land tot land nogal uiteenlopen, zelfs in de Scandinavische landen (15, 80, 95, 173). Ditzelfde geldt voor de opkomst-percentages. Het aantal gevallen van open longtuberculose, ontdekt bij groeps- en bevolkingsonderzoek blijkt b.v. te variëren van 8 tot 26 per 10.000 onderzochten (15, 59, 222, 225).

In ons materiaal hebben wij allereerst nagegaan, of onze verwachting juist is, dat door groeps- en bevolkingsonderzoek meerdere minder uitgebreide processen worden ontdekt, dan door onderzoek van mensen die het C.B. bezochten, omdat zij klachten hadden, of daar kwamen voor contact-onderzoek. Tabel 15 geeft hiervan een overzicht.

Tabel 15
Wijze waarop de afwijkingen zijn ontdekt bij mannen en vrouwen.

		min. lesions			mod. adv. l.			far adv. l.		
massa en keuring		a	%	%	a	%	%	a	%	%
	man	29	26		69	61		15	13	
	vrouw	20	35		30	53		7	12	
	man en vrouw	49	29	28	99	58	17	22	13	9
contact of klachten	man	64	13		275	58		138	29	
	vrouw	62	17		198	56		94	27	
	man en vrouw	126	15	72	473	57	83	232	28	91
				100			100			100

Uit deze tabel blijkt dus, dat van de massa- en keuringspatienten 29% minimal-lesions had, terwijl dit voor de klachten- en contactgroep 15% bedroeg. Voor de mod. adv. lesions zijn deze cijfers 58 resp. 57%, geen noemenswaardig verschil dus. Far adv. lesions worden echter veel meer gevonden in de klachtengroep, dan in de massagroep, nl. 28 tegen 13%. Het percentage minimal lesions, dat bij vrouwen gevonden wordt, is over het algemeen hoger dan dat bij de mannen; speciaal geldt dit

voor vrouwen die bij het massa-onderzoek ontdekt werden. Er is dus een duidelijk verschil in uitgebreidheid van de afwijkingen, ontdekt bij massa-onderzoek, en die, welke ontdekt werden bij personen, die met klachten kwamen en anderen, die genoodzaakt waren, zich aan een onderzoek te onderwerpen door een geval van tuberculose in hun omgeving. Als men echter in aanmerking neemt dat 71% der patienten, ontdekt bij massa-onderzoek, mod. adv. en far adv. lesions hadden, is het verschil ook weer niet zó groot.

Tabel 16

Wijze waarop de afwijkingen zijn ontdekt i. v. m. het al of niet caverneus zijn van het proces.

		mod. adv. lesions				mod. adv. lesions			
		directpositief bij diagnose				kweekpositief bij diagnose			
		zonder caverne		met caverne		zonder caverne		met caverne	
		a	%	a	%	a	%	a	%
massa en keuring	man	7	17	34	83	19	68	9	32
	vrouw	2	18	9	82	14	74	5	26
	man en vrouw	9	17	43	83	33	70	14	30
contact of klachten	man	64	29	157	71	31	57	23	43
	vrouw	46	29	111	71	29	71	12	29
	man en vrouw	110	29	268	71	60	63	35	37
TOTAAL		119	28	311	72	93	65	49	35

		far adv. lesions				far adv. lesions			
		directpositief bij diagnose				kweekpositief bij diagnose			
		zonder caverne		met caverne		zonder caverne		met caverne	
		a	%	a	%	a	%	a	%
massa en keuring	man	3	25	9	75	1	33	2	67
	vrouw	2	33	4	67	-	-	1	100
	man en vrouw	5	28	13	72	1	25	3	75
contact of klachten	man	20	15	115	85	2	67	1	33
	vrouw	7	8	79	92	5	62	3	38
	man en vrouw	27	12	194	88	7	64	4	36
TOTAAL		32	13	207	87	8	53	7	47

Wij hebben verder dan ook nog nagegaan of misschien op andere wijze aangetoond zou kunnen worden, dat de patienten, die geen klachten hadden, die hen noopten zich te laten onderzoeken, minder ernstige processen vertoonden. Wij hebben daarvoor als criterium genomen het al of niet aanwezig zijn van één of meerdere cavernen. Tabel 16 geeft daarvan een overzicht.

Het blijkt dan inderdaad, dat bij de massagroep minder cavernen gevonden worden dan bij de klachtengroep. Dit geldt zowel voor de gevallen met mod. adv. -, als met far adv. lesions. Vanzelfsprekend is te verwachten, dat die patienten, die direct positief sputum hebben meer en vaker cavernen vertonen, dan die patiënten, die enkel positief bleken bij de kweekproef van sputum- of maaginhoud. Men ziet in deze tabel dan ook een duidelijk verschil tussen deze beide groepen. Merkwaardigerwijze is dat verschil groter in de massagroep dan in de klachten-groep.

Tellen wij de direct- en kweekpositieven tezamen, dan krijgen wij tabel 17.

Tabel 17
Samenvatting van tabel 16 (in percentages).

	mod. adv. lesions		far adv. lesions	
	met cav.	zonder cav.	met cav.	zonder cav.
massa en keuring	58	42	73	27
contact of klachten	64	36	85	15

Ook hier komt weer duidelijk naar voren, dat de wijze van ontdekking van invloed is op het al of niet caverneus zijn van een tuberculeus longproces. Er blijkt verder uit, dat hoe uitgebreider het proces is, hoe vaker het ook caverneus is. Dit nu geldt zowel voor die patienten, die bij massa-onderzoek ontdekt werden, als voor hen, die tot de klachten- of contactgroep behoren.

Van de plattelands- zowel als van de stadspatienten uit ons materiaal is 83% ontdekt door klachten- of contact-onderzoek, en 17% door bevolkingsonderzoek, bedrijfs-onderzoek of keuring.

Hebben nu patienten, die door massa-onderzoek ontdekt werden, ook een betere prognose dan de patienten, die klachten hadden of door contactonderzoek ontdekt

werden? Volgens Fraser is dat wel het geval (71). Be- zien wij onze cijfers in tabel 18, dan blijkt dat, zowel voor de mannelijke als voor de vrouwelijke patienten, de sterfte van de massa-patienten aanzienlijk geringer is dan van de patienten uit de klachtengroep. De vraag is echter hoe dit verschijnsel is te verklaren.

Tabel 18
Sterfpercentages van door massa- of klachtenonderzoek
ontdekte patienten.

		aantal	overleden	percentage overleden
massa	mannen	76	3	4
	vrouwen	42	3	7
klachten	mannen	433	87	20
	vrouwen	316	69	22

Zoals in tabel 15 is te zien, hebben de patienten uit de massagroep minder uitgebreide afwijkingen dan de pa- tienten uit de klachtengroep. Indien nu mocht blijken, dat de sterftecijfers hoger worden naarmate het proces uit- gebreider is, dan is bovengenoemd verschil in sterfte verklaard. Zoals wij in een later hoofdstuk beschrijven, menen wij inderdaad aangetoond te hebben, dat met een toenemende uitgebreidheid van een proces, de sterftecij- fers hoger worden. Vergelijken wij echter de sterftecij- fers van de massa- en klachtengroep, al naar de uitge- breidheid van het proces, dan krijgen wij tabel 18a. En nu zien wij, dat per lesion de sterfte van de patienten uit de klachtengroep ook groter is, dan van de patienten uit de massagroep.

Tabel 18a
Sterftepercentages van door massa- of klachten-
onderzoek ontdekte patienten, al naar de uitge-
breidheid van het proces.

	minimal lesions			moderately adv. lesions			far adv. lesions		
	a.	o.	%	a.	o.	%	a.	o.	%
massa	29	-	-	70	2	3	19	4	20
klachten	90	1	1	429	51	12	230	104	45

Tabel 18b
Mortaliteit binnen 3 jaar na diagnose, al naar de patienten ontdekt zijn
bij massa- of klachtenonderzoek.

Lesion	Diagnose leeftijd	Mannen											
		Massa						Klachten					
		Sanat.			Thuis			Sanat.			Thuis		
		a.	o.	%	a.	o.	%	a.	o.	%	a.	o.	%
minimal lesions	10-20	2	-	-	1	-	-	13	-	-	2	-	-
	21-30	6	-	-	-	-	-	12	-	-	5	-	-
	31-40	1	-	-	-	-	-	5	-	-	2	-	-
	41-	2	-	-	3	-	-	2	1	50	5	-	-
	Totaal	11	-	-	4	-	-	32	1	3	14	-	-
mod. adv. lesions	10-20	5	-	-	-	-	-	28	1	4	10	3	30
	21-30	23	-	-	2	-	-	84	3	4	17	2	12
	31-40	5	-	-	1	-	-	27	1	4	10	-	-
	41-	8	-	-	5	2	40	28	5	18	44	12	27
	Totaal	41	-	-	8	2	25	167	10	6	81	17	21
far adv. lesions	10-20	-	-	-	-	-	-	7	1	15	7	7	100
	21-30	3	-	-	1	-	-	33	10	30	16	11	70
	31-40	5	-	-	-	-	-	21	2	10	16	13	81
	41-	2	-	-	1	1	100	14	3	21	25	12	48
	Totaal	10	-	-	2	1	50	75	16	21	64	43	67

Lesion	Diagnose leeftijd	Vrouwen											
		Massa						Klachten					
		Sanat.			Thuis			Sanat.			Thuis		
		a.	o.	%	a.	o.	%	a.	o.	%	a.	o.	%
minimal lesions	10-20	3	-	-	-	-	-	13	-	-	2	-	-
	21-30	3	-	-	2	-	-	12	-	-	2	-	-
	31-40	3	-	-	1	-	-	3	-	-	3	-	-
	41-	1	-	-	1	-	-	2	-	-	7	-	-
	Totaal	10	-	-	4	-	-	30	-	-	14	-	-
mod. adv. lesions	10-20	5	-	-	1	-	-	38	1	3	9	4	44
	21-30	3	-	-	4	-	-	53	4	8	15	3	20
	31-40	4	-	-	1	-	-	24	2	8	8	3	37
	41-	1	-	-	2	-	-	12	1	8	22	6	27
	Totaal	13	-	-	8	-	-	127	8	6	54	16	30
far adv. lesions	10-20	-	-	-	-	-	-	16	4	25	7	7	100
	21-30	-	-	-	1	1	100	16	3	19	15	12	80
	31-40	2	-	-	-	-	-	8	2	20	2	-	-
	41-	2	1	50	2	1	50	6	1	12	21	16	76
	Totaal	4	1	25	3	2	70	46	10	22	45	35	78

N.B. a = aantal patienten; o = aantal overleden patienten; % is percentage overledenen.

Wij dienen dus een andere verklaring te zoeken voor het verschil in sterfte van de massa- en klachtengroep. Kuren de massa-patienten misschien meer in sanatoria, wat zoals wij later zullen zien de prognose gunstiger maakt dan een thuisuur? Of, en dat is een andere mogelijkheid, verschillen de groepen in leeftijd-opbouw, en behoren de massa-patienten vooral tot de leeftijdsgroep die bij het stellen van de diagnose open longtuberculose de meest gunstige prognose heeft (zie hoofdstuk VI)?

Tabel 18b geeft hierover een indruk, en laat ons zien, dat de patienten uit de klachtengroep steeds een grotere sterfte hebben dan de massa-patienten, en wel ongeacht de kuurplaats, ongeacht de diagnose-leeftijd en het geslacht.

Ook dit helpt ons dus niet verder. De enige verklaring die wij mogelijk achten, is, dat de massa-patienten met een bepaalde lesion een grotere weerstand hebben dan de patienten uit de klachtengroep, en dat daardoor hun prognose gunstiger te stellen is.

Hoofdstuk III

DE BETEKENIS VAN HET
BACTERIOLOGISCH ONDERZOEK VOOR DE
PROGNOSE DER LONGTUBERCULOSE

Wilde men vroeger een tuberculeus longproces onderbrengen in de categorie „open longtuberculose”, dan was het voldoende wanneer men tuberkelbacteriën in het uitsrijkpreparaat van het sputum kon aantonen. Er moeten echter zeer veel bacteriën per cc sputum aanwezig zijn, om ze op deze manier te kunnen vinden. Cummings spreekt zelfs van 100.000 per cc (48). Het is daarom duidelijk, dat men op den duur met dit betrekkelijk grove onderzoek niet langer tevreden kon zijn. Men zocht dus naar andere methoden, die betrouwbaarder uitkomsten konden geven. Men vond deze in het onderzoek door kweken op bepaalde voedingsbodems – waarvan die van Löwenstein wel de meest gebruikelijke is (al dan niet met modificaties) – en in de dierproef, waarvoor meestal de cavia gebruikt wordt. Door kweekproeven kunnen 100-200 bacteriën per cc sputum aangetoond worden (145).

Deze methoden geven veel meer positieve uitslagen. Chang (43) ziet daardoor zelfs een toename van het aantal positieven met 68,9%. Tevens bleek ook, dat men nog geen definitief oordeel mag vellen na één onderzoek. Hoe meer kweken men achter elkaar inzet, hoe meer positieve uitslagen men vindt (69).

Velen van de patienten met longtuberculose geven echter in het geheel geen sputum op. Daarom werd hun proces vroeger tot de „gesloten” longtuberculose gerekend. Dit werd als een nadeel gezien, zodat ook voor deze categorie patienten onderzoekingsmethoden ontstonden, die dit nadeel weg moesten nemen. Wij noemen hier het onderzoek van de uitgehevelde nuchtere maaginhoud, van spoelsels van bronchus, larynx en trachea; swabs van larynx, pharynx en tonsillen. Een direct microscopisch onderzoek van deze spoelsels of swabs, levert meestal geen voldoende betrouwbaar resultaat op (224), zodat men hier steeds op kweekproef of dierproef is aangewezen.

Het nadeel van al deze methoden is, dat het resultaat van het onderzoek meestal verschillende weken op zich laat wachten.

Het spreekt vanzelf, dat verschillende onderzoekingen zijn verricht om te pogen uit te maken, welke van al deze genoemde onderzoekingsmethoden nu de beste resultaten gaf, d.w.z. welke methode de meeste positieve uitslagen gaf.

Wanneer het sputum bij direct onderzoek negatief is, dan zou het inzetten van één kweek van dat sputum het aantal positieven doen toenemen met 30 tot 50% (43, 44, 72, 115, 192, 220). Het inzetten van een maagkweek van deze patienten zou het aantal positieven zelfs met 70% doen toenemen (115, 192). Is het sputum zowel bij direct onderzoek, als bij kweken negatief, dan zou het inzetten van een maagkweek nog bij 30% der gevallen positieve uitslagen geven (72, 96, 97, 171).

Magnus en van der Hoeden (139) pleiten voor het kweken van tracheaspoelvocht. Dit zou evenveel goede resultaten geven als het kweken van sputum, doch veel betere dan kweken van maaginhoud. Deakins en Barber (49) konden echter weer geen verschil vinden in betrouwbaarheid van deze drie methoden.

Wanneer men kweken inzet van larynxuitstrijken en maaginhoud, dan vinden sommigen (45, 78), dat de maagkweek meer positieve resultaten geeft; een ander (74) ziet geen verschil, terwijl weer een ander (85) meer positieve resultaten vindt door larynxuitstrijkjes. Sommigen menen weer, dat bronchusspoelingen meer positieve uitslagen geven dan maagkweekonderzoekingen (37, 136).

Sergent meent weer, dat afstrijkjes van de rhinopharynx superieur zijn boven de andere beschreven methoden (180). Adler daarentegen vindt weer, dat larynx-uitstrijkjes meer positieve resultaten geven dan tonsiluitstrijkjes (2).

Aan de andere kant zijn er onderzoekers, die met dierproeven betere resultaten krijgen dan bij kweekproeven, doch ook het tegengestelde wordt wel beweerd (111).

Tenslotte moet er nog op gewezen worden, dat het ook voor kan komen, dat het directe preparaat wel positief is, doch dat de kweekproef of dierproef negatieve uitkomsten geven (96, 220). Men ziet dat tegenwoordig nog al eens, als de patienten behandeld worden met een of meerdere geneesmiddelen, die werkzaam zijn tegen tuberculose (75, 91).

Echter ook zonder dat geneesmiddelen zijn gebruikt, ziet men nog al eens bacteriën in uitstrijkpreparaten of coupes, terwijl alle ingezette kweken van dit materiaal negatief zijn. Vooral in verkaasd weefsel wordt dit nogal eens gezien (zie hoofdstuk V).

Ook blijkt, dat hoe langer de maaginhoud staat, voor er een kweek van wordt ingezet, hoe meer negatieve uitslagen er gevonden worden. Hallo wijst er dan ook op, dat kweken van maaginhoud slechts dan de meeste positieve uitslagen geven, als de tijd, die er verloopt tussen hevelen en inzetten van de kweek, niet meer dan enige uren bedraagt (97).

Men meende dus te mogen veronderstellen, dat er in maagsap een of andere stof aanwezig is, die een bactericide werking heeft. Kramer (130) kon dit ook bewijzen door aan een sterk positief sputum maagsap toe te voegen. Na 10 uur inwerken van dit maagsap bleek dit sputum nog wel, na 21 uur niet meer pathogeen voor caviae te zijn. Het zoutzuur uit het maagsap kan dit verschijnsel niet alleen veroorzaken, want zoutzuur 0.1 n, dat dus de concentratie van het HCl in het maagsap overtreft, bleek na 40 uur inwerken op sputum niet in staat te zijn de zich daarin bevindende bacteriën te doden.

Schwartz (177) zag dat 76% der onderzochte maagsappen een bactericide werking had, en dat natuurlijke sappen sterker werkten dan kunstmatige. Waarschijnlijk zullen dus de enzymen uit het maagsap wel verantwoordelijk zijn voor de bactericide werking.

Het is uit het bovenstaande dus wel duidelijk, dat men onmogelijk kan zeggen wat nu de beste methode is om open longtuberculose aan te tonen, of uit te sluiten. Het lijkt daarom waarschijnlijk, dat een combinatie van verschillende methoden de meest betrouwbare resultaten geeft. „It would be desirable to request the sputum should be called negative only, when all available methods have failed to demonstrate tubercle bacilli” (52).

Wij moeten ook nog de vraag beantwoorden, of het mogelijk is, dat er wel bacteriën voor kunnen komen in het sputum, of in ander materiaal gebruikt voor het stellen van de diagnose open longtuberculose, zonder dat daarmee nu aangetoond is, dat wij met open „long”tuberculose te maken hebben. Immers alle methoden om bacteriën op te sporen bij longtuberculose berusten op het opvangen van sputum op plaatsen, waarlangs dit vanuit de long komt. Het zou immers kunnen zijn, dat het sputum uit de

long zelf geen bacteriën bevat, doch besmet wordt bij het gaan langs een ander ziek orgaan. Wij kunnen b.v. wijzen op maagtuberculose, larynx- en bronchustuberculose (97, 101, 123, 215), tuberculose van de tonsillen (218) en klierperforaties (63, 128). Zeker zal dat voor kunnen komen en men zal met deze mogelijkheid dus altijd rekening moeten houden.

Wanneer bij het Röntgenologisch onderzoek geen afwijkingen worden gezien, zal men eerder denken aan de bovengenoemde mogelijke oorzaken van het positieve sputum, resp. spoelvocht of swab. In vele gevallen zal men dan door het bronchografisch en bronchoscopisch onderzoek de plaats der afwijkingen kunnen bepalen.

Zo kon Dijkstra (61) bij 94.5% der patienten, die continu of intermitterend positief sputum hadden, specifieke afwijkingen in de bronchi aantonen, met behulp van de bronchoscopie en de bronchografie. Alleen de bronchoscopie liet al in 50% der gevallen afwijkingen zien.

Bacteriologisch onderzoek en röntgenbeeld

In de meeste gevallen echter, zijn er bij röntgenologisch onderzoek wel afwijkingen zichtbaar, wanneer er, door welke onderzoekingsmethode dan ook, bacteriën worden gevonden. Nu geven deze afwijkingen vaak de indruk inactief te zijn, vooral dan, wanneer alleen de kweekproeven zo nu en dan positief zijn (97, 101, 131, 154, 213). In die gevallen kan men evenwel beter spreken over „ogenschijnlijk inactief”. Er moeten ergens kleine ulceraties aanwezig zijn, of er is in het proces: „een infiltraatresolutie, een fibrose toename, of een dreigende progressie” (27).

Zo vond Hallo (97) bij 27 patienten met een ogenschijnlijk inactief proces, die onverwacht een positieve maagkweek kregen, na tomografisch onderzoek 2 patienten met een caverne, en 13 met specifieke bronchusdeformaties.

Bij het vinden van bacteriën moeten wij dus het bestaan van een actief phthisisch proces aannemen, maar tevens blijkt, dat hoe groter de activiteit van het proces is, des te meer en gemakkelijker men de bacteriën kan aantonen (27, 35, 93, 97, 185).

Naast de activiteit is ook de uitgebreidheid van het proces van betekenis voor het positief zijn van het sputum. Hallo (97) schrijft: „hoe uitgebreider de processen,

des te meer maagkweken zijn positief, zowel bij actieve als bij inactieve processen". Eenzelfde indruk geven de vergelijkbare onderzoeken van Chang (44) en Alling (4 en 5), die bij de patienten met minimal lesions in 21.8% der gevallen directpositief sputum vonden, bij die met moderately-adv. lesions was dit 73% en bij de patienten met far adv. lesions 100%. Deze laatste cijfers vinden wij in ons materiaal ook terug (tabel 19).

Tabel 19
Sputum-uitslag en uitgebreidheid van het proces, bij diagnose.

	1940 t/m 1944				1945 t/m 1949				1950 t/m 1955				1940 t/m 1955			
	D+	%	K+	%	D+	%	K+	%	D+	%	K+	%	D+	%	K+	%
min. lesions	13	57	10	43	19	51	18	49	19	16	97	84	51	29	125	71
mod. adv. lesions	125	91	12	9	206	89	25	11	99	49	105	51	430	75	142	25
far adv. lesions	81	98	2	2	119	96	5	4	48	86	8	14	248	94	15	6

N.B. D+ betekent directpositief; K+ betekent kweekpositief.

Hoe uitgebreider het proces is, des te vaker blijkt het sputum bij microscopisch onderzoek positief te zijn en neemt het percentage patienten, dat alleen kweekpositief is, af. Wij zien dit bij alle gemaakte jaargroeperingen; alleen valt het op, dat in de loop der jaren, voor elk der drie lesions, het percentage directpositieven afneemt, ten gunste van de kweekpositieven. Wellicht komt dit, omdat veel patienten niets opgeven, zodat bij hen de bacteriën alleen door het kweekonderzoek van de maaginhoud gevonden kunnen worden. Door deze wijze van onderzoek komen zij dan in de groep van patienten met open longtuberculose. Doordat het kweken van de maaginhoud hoe langer hoe meer toegepast wordt, is dus een stijging van het aantal kweekpositieven het gevolg.

Dat het percentage directpositieven toeneemt met de uitgebreidheid van het proces, zal tendele verklaard kunnen worden uit het feit, dat hoe uitgebreider het proces is, het percentage dat caverneus is, toeneemt. In tabel 37 kunnen wij zien, dat de mod. adv. lesions in 63% der gevallen caverneus zijn, bij de far adv. lesions is dit 84%. Doch eveneens zal in het betreffende hoofdstuk naar voren komen, dat ook zonder cavernen, het percentage directpositieven toeneemt, wanneer het proces uitgebrei-

der is, zodat de caverne niet alleen de uitslag van het sputumonderzoek kan bepalen.

De uitslag van het bacteriologisch onderzoek en haar betekenis voor de prognose

Dat er een prognostisch verschil bestaat tussen de open en de gesloten longtuberculose, ten nadele van de open vorm, wordt algemeen erkend (o.a. 7, 95, 132, 174). Wij zullen nu trachten na te gaan, of een verschil in prognose verklaarbaar is, uit het feit, dat een proces bij diagnose directpositief of kweekpositief is en in dit verband tevens de uitgebreidheid van het proces betrekken.

Vervolgens bezien wij de betekenis van de uitslag van het bacteriologisch onderzoek bij ontslag uit de behandeling.

Sputum bij diagnose

In tabel 20 is de mortaliteit weergegeven „per lesion”, al naar het sputumonderzoek directpositief of kweekpositief was.

Tabel 20
Mortaliteit binnen drie jaar na diagnose, in verband met de uitgebreidheid van het proces en de sputum-uitslag bij diagnose.

Jaren van diagnose	minimal lesions			mod. adv. lesions			far adv. lesions		
	direct-positief			direct-positief			direct-positief		
	A	O	%	A	O	%	A	O	%
1940 t/m 1946	20	-	-	16	-	-	207	39	18.8
1947 t/m 1952	21	1	5	62	-	-	199	8	4.0
1940 t/m 1952	41	1	2.4	78	-	-	406	47	11.6

A. is totaal aantal patienten, O. is hiervan overleden, % is percentage overledenen

Hieruit zouden wij kunnen concluderen, dat de mortaliteit van de kweekpositieven uit de jaren 1940 t/m 1946 groter was, dan die van de directpositieven. Van de volgende jaargroep en het totaal (1940 t/m 1952) zouden wij juist een tegenovergestelde indruk krijgen, ware het niet, dat de mortaliteitsverschillen „per lesion” statistisch niet significant zijn. Maken wij echter geen verschil in lesion en nemen wij alle kweekpositieven bij elkaar en eveneens alle directpositieven, dan krijgen wij als mor-

taliteitscijfers 5.5% en 22.3% en dit verschil is wel significant.

Hoe kunnen wij deze grotere sterfte van de directpositieven nu verklaren? Van de directpositieven zijn er meer met uitgebreide processen dan van de kweekpositieven (tabel 19), en wanneer nu blijkt, dat de sterfte toeneemt, naarmate het proces uitgebreider is, is het sterfteverschil tussen de directpositieven en kweekpositieven duidelijk. Deze veronderstelling nu wordt bevestigd door tabel 20; inderdaad neemt de sterfte toe, naarmate het proces uitgebreider is.

Na statistische bewerking kan dus „per lesion” geen prognostisch verschil aangetoond worden, of het proces bij diagnose directpositief of kweekpositief is. Evenwel kunnen wij in tabel 21 aflezen, dat er van de directpositieven tijdens de kuur meer overleden zijn dan van de kweekpositieven. Maar ondanks het feit, dat ook deze verschillen statistisch niet significant verklaard kunnen worden, zal een uitvoeriger onderzoek met uitgebreider materiaal pas meer zekerheid kunnen geven.

Vervolgens willen wij nagaan, hoeveel procent van de patienten negatief uit de behandeling ontslagen is (tabel 21).

Nu blijkt allereerst, dat per lesion van de kweekpositieven een iets hoger percentage negatief ontslagen is, dan van de directpositieven bij diagnose, maar deze verschillen zijn niet significant ($p > 0.05$). Tevens zien wij, dat de patient vaker positief ontslagen wordt, naarmate het proces bij diagnose uitgebreider is, terwijl het moeilijker blijkt om de kweken negatief te krijgen.

Dit is tevens te zien in tabel 22, waar per lesion het percentage negatief ontslagen patienten is weergegeven, dus ongeacht de bacteriologische uitslag bij diagnose. De verschillen blijken statistisch sterk significant te zijn. Dat deze bevindingen zowel voor de vrouwelijke als voor de mannelijke patienten gelden, toont ons tabel 23.

Omdat wij in tabel 23 alle kweekpositieven en alle directpositieven tezamen genomen hebben (totaalkolom) zien wij, dat van de kweekpositieven 88.7% negatief ontslagen is en van de directpositieven 67.1%. Voor dit significante verschil geldt nu een verklaring analoog aan die welke gegeven is bij de mortaliteitsverschillen tussen deze beide groepen. Van de directpositieven is het percentage dat negatief geworden is, kleiner, omdat van de directpositieven het percentage, dat uitgebreide processen

Tabel 21
Aard van het proces bij de diagnose, en sputum-uitslag bij ontslag.

Aan- tal pat.	Aard v. h. proces bij diagn.	sputum bij diagnose	Sputum bij ontslag												tijdens 1e kuur overl.		na diagn. nog pos.			neg. bij ontslag	bij pos. ontslag
			dir +		dir -		sput. kw +		sputum kw -		maag kw +		maag kw -		dir +	sputum kw +	maag kw +				
			a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%							
49	min. l.	dir +	-	-	16	32.7	1	2.0	16	32.7	-	-	12	24.5	3	6.1	-	2	-	89.9	2.0
125		kw +	-	-	1	0.8	1	0.8	35	28.0	1	0.8	83	66.4	0	-	1	-	3	95.2	1.6
431	mod. adv. l.	dir +	1	0.2	98	22.7	9	2.1	169	39.0	3	0.9	92	21.3	53	12.3	4	1	-	83.0	3.2
142		kw +	-	-	6	4.2	2	1.4	52	36.6	1	0.7	67	47.2	9	6.3	-	3	2	88.0	2.1
249	far adv. l.	dir +	11	4.4	18	7.2	5	2.0	65	26.1	1	4.0	28	11.2	113	45.4	7	1	-	44.5	10.4
15		kw +	-	-	-	-	-	-	6	40.0	-	-	4	26.7	4	26.7	1	-	-	66.7	-

Tabel 22

Percentages negatief ontslagen patienten i.v.m. uitgebreidheid van het proces.

Negatief bij ontslag	min. lesions			mod. adv. lesions			far adv. lesions			$p < 0.001$
	a	neg	%	a	neg	%	a	neg	%	
	174	163	94	573	484	84	264	121	46	

Tabel 23

Negatief geworden na 1e kuur, binnen 4 jaar na diagnose, in verband met de uitgebreidheid van het proces.

Kweek positief bij opname	min. lesions			min. lesions			mod. adv. lesions			mod. adv. lesions			far adv. lesions			far adv. lesions			totaal		
	man			vrouw			man			vrouw			man			vrouw					
	a	o	%	a	o	%	a	o	%	a	o	%	a	o	%	a	o	%	a	o	%
1940 t/m 1945	6	6	100.0	5	5	100.0	6	3	50.0	7	4	57.2	1	-	-	2	-	-	27	18	66.6
1946 t/m 1951	23	22	95.7	22	21	95.5	39	38	97.4	25	22	88.0	2	2	100.0	4	3	75.0	115	108	93.9
1940 t/m 1951	29	28	96.4	27	26	96.3	45	41	91.1	32	26	81.2	3	2	67.0	6	3	50.0	142	126	88.7
Direct positief bij opname																					
1940 t/m 1945	12	6	50.0	6	5	83.3	45	74	76.8	75	56	74.7	75	25	33.3	47	10	21.3	310	176	56.8
1946 t/m 1951	9	8	88.9	11	10	90.9	136	120	88.2	75	62	82.7	64	36	56.3	40	21	52.5	335	257	76.7
1940 t/m 1951	21	14	66.7	17	15	88.2	231	194	83.9	150	118	78.7	139	61	43.9	87	31	35.6	645	433	67.1

a is totaal aantal patienten, o is hiervan negatief geworden, % is percentage negatief geworden.

heeft, groter is dan van de kweekpositieven. Deze uitgebreidheid van het proces nu bepaalt primair de sputum-conversie. Wij zagen reeds, hoe uitgebreider het proces is, des te lager is het percentage, dat negatief wordt.

Wij zullen nu nog nagaan, of in de loop der jaren het percentage negatief ontslagen patienten toeneemt. Tabel 24 geeft hiervan een beeld over de jaren 1940 t/m 1945 en 1946 t/m 1951.

Tabel 24

Negatief geworden na 1e kuur, binnen 4 jaar na diagnose, in verband met de uitgebreidheid van het proces.

Jaren van diagnose	minimal lesions			moderately adv. lesions			far advanced lesions		
	A	a	%	A	a	%	A	a	%
1940 t/m 1945	29	22	76	183	137	75	125	35	28
1946 t/m 1951	65	61	94	275	242	88	110	62	56
	$p < 0.005$			$p < 0.005$			$p < 0.005$		

Inderdaad worden in de loop der jaren van elke lesion meer patienten negatief ontslagen. Aangezien er in dit verband geen verschil bestond tussen directpositieven en

kweekposities bij diagnose, noch tussen mannen en vrouwen, zijn deze niet afzonderlijk vermeld.

Wij hebben dus nu waargenomen, dat per lesion de mortaliteit in de loop der jaren afneemt (tabel 20) en dat het aantal negatief ontslagenen toeneemt (tabel 24). Houden deze twee waarnemingen soms met elkaar verband? Om deze vraag te beantwoorden onderzoeken wij de prognostische betekenis van het sputum bij ontslag uit de behandeling.

Sputum bij ontslag

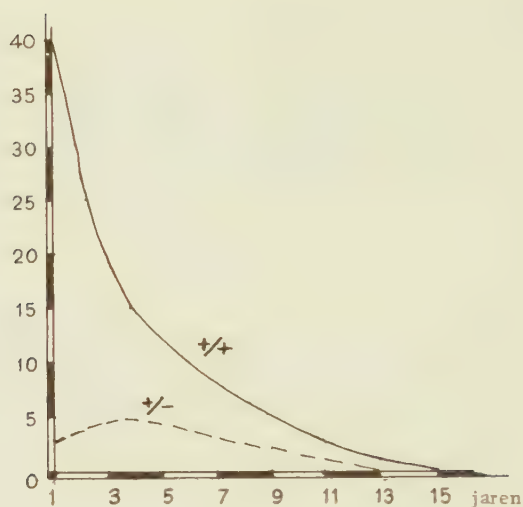
De patienten, die met positief sputum ontslagen worden, hebben volgens verschillende onderzoekers een hogere mortaliteit dan de negatief ontslagen patienten (6, 7, 89, 174). Sommigen vermelden daarbij, dat deze verschillen des te geringer worden, naarmate de observatieduur langer wordt (7, 174). Enkele literatuurgegevens worden weergegeven in de tabellen 25, 26 en in grafiek 2.

Tabel 25
Sterfte-percentage na ... jaren van observatie
(volgens Baart de la Faille).

Jaar van ontslag	2		4		6		8		10	
	+/-	+/+	+/-	+/+	+/-	+/+	+/-	+/+	+/-	+/+
1922-1926	32	43	45	56	52	64	55	68	59	71
1926-1930	31	51	38	61	43	63				
1930-1934	23	55	31	64						
1934-1936	17	43								

Tabel 26
Sterfte-percentage naar sputumuitslag bij ontslag (volgens Griep).

	positief ontslagen	daarvan gestorven	negatief ontslagen	daarvan gestorven	Totaal- sterfte
1920-1925	46%	85%	54%	51%	67%
1925-1930	34%	79%	66%	51%	61%
1930-1935	37%	76%	63%	18%	39%
1920-1935	38%	80%	62%	40%	55%



Grafiek 2
Mortaliteitspercentage volgens Rossel.

Een belangrijk onderzoek is verricht door Larmola (132), die de mortaliteit naging bij patienten, die elk op een andere wijze negatief verklaard werden. Ter vergelijking zijn hierbij de sterftecijfers vermeld van de gesloten longtuberculose en van de positief ontslagen patienten (tabel 27).

Tabel 27
Mortaliteits-percentages volgens Larmola.

kweek	kweek maaginhoud	kweek sputum	sputum direct	sputum direct
-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
17.8	14.0	22.7	27.6	75.2

Larmola vond dus, dat de mortaliteit van de gesloten tuberculose gelijk was aan die van de patienten, die met een negatieve maagkweek ontslagen werden uit de behandeling. De sputumkweeknegatieven bij ontslag hadden een grotere sterfte, de directnegatieven stonden hier weer boven, terwijl de hoogste sterftecijfers behoorden bij de positief ontslagenen.

Tabel 28
Mortaliteit en sputum bij ontslag.

Jaren na diagnose	1			2			3			4			5			6			7			8			> 8		
	A	a	o	%	a	o	%	a	o	%	a	o	%	a	o	%	a	o	%	a	o	%	a	o	%		
directneg. bij ontslag	139	139	-	-	139	2	1.4	136	-	-	133	1	0.8	130	2	1.5	126	1	0.8	125	1	0.8	123	-	-	115	-
kweekneg. bij ontslag	630	630	1	0.2	626	-	-	622	1	0.2	615	2	0.3	611	2	0.3	603	-	-	603	-	-	601	-	-	594	1
directpos. bij ontslag	18	18	1	5.6	17	-	-	17	2	11.8	14	1	7.1	12	1	8.3	11	2	18.2	18	-	-	-	-	-	-	0.2
sput. kweekpos. bij ontslag	18	18	-	-	18	-	-	18	1	5.5	18	-	-	18	-	-	18	-	-	18	-	-	-	-	-	-	-
maagkweek pos. bij ontslag	6	6	-	-	6	-	-	6	-	-	6	-	-	6	-	-	6	-	-	6	-	-	-	-	-	-	-

N.B. A = totaal aantal patienten; a = aantal aan het begin van dat jaar in leven, en gevolgd tot die tijd; o = in dat jaar overleden aan tuberculose; % = percentage overledenen.

Wij hebben dit in ons materiaal ook nagegaan (tabel 28) waarbij geen onderscheid in „lesions” gemaakt is, omdat deze niet meer dezelfde zijn als ten tijde van de diagnose.

Per observatiejaar, na het stellen van de diagnose, wordt van hen die negatief geworden en in dat jaar nog in leven zijn, de sterfte aan tuberculose bepaald. Nu blijkt, dat het sterftecijfer van de patienten, die directnegatief ontslagen zijn, hoger is dan van de kweeknegatief ontslagenen (stat. sign.). Doordat het aantal patienten, dat met een negatieve maagkweek of met een negatieve sputumkweek werd ontslagen te gering was, bleek het niet mogelijk een prognostisch verschil tussen beide groepen aan te tonen. Wel blijken de kweekpositief ontslagen patienten een iets hoger sterftecijfer te hebben dan de kweeknegatief ontslagen patienten, maar ook hier wordt het hoogste sterftepercentage opgemerkt in de groep van patienten, die directpositief ontslagen zijn. Zelfs in het 6e observatiejaar heeft deze groep nog een sterfte van 18.2%; van een duidelijke afname der sterfte, naarmate het aantal observatiejaren toeneemt, kunnen wij dus niet spreken.

Uit dit overzicht moge dus blijken, dat de verbeterde prognose inderdaad afhankelijk is van het toenemend aantal patienten, dat negatief ontslagen wordt. Wij kunnen dan ook instemmen met de uitspraak van Rossel (174): „La recherche de la stérilisation des expectorations doit être l'objectif principal de toute phtisiothérapie”, maar eveneens met die van Baart de la Faille (6), dat „de sterfte meegaat met het percentage, dat bij ontslag positief sputum heeft gehouden”.

Bij onze behandeling moeten wij er naar streven, om de afwijkingen zo rustig mogelijk te maken, maar ook om het proces „gesloten” te krijgen.

Men zal aan dit begrip „gesloten” strenge eisen moeten stellen, b. v. dienen de kweken, die regelmatig, met korte tussenpozen ingezet worden, steeds negatief te zijn. Gedurende een periode van minstens zes maanden mag de patient niet meer behandeld zijn met tuberculostatica. Dan pas mag men spreken van een „negatief-ontslag”, niet wanneer het directe onderzoek negatief is, want dan is, zoals wij zagen, de sterftekans groter en, zoals wij zullen zien (tabellen 86 t/m 89), eveneens de recidiefkans.

Hoofdstuk IV

DE AARD EN DE UITGEBREIDHEID VAN HET PROCES EN HAAR BETEKENIS VOOR DE PROGNOSE

"The early pulmonary lesion, is one of the vital and focal points for the attack" — Amberson.

In de vorige hoofdstukken is al enkele malen naar voren gekomen, dat de aard en de uitgebreidheid van het proces van overwegende betekenis zijn voor de prognose van de open longtuberculose. Ook in de literatuur kunnen wij dit terugvinden. Bij de meer uitgebreide processen wordt vaker een snel progressief verloop gevonden, dan bij de minder uitgebreide processen (4, 5, 225). Daardoor zullen de sterftcijfers van de meer uitgebreide afwijkingen hoger zijn dan die van de minder uitgebreide. Zo vinden wij in de literatuur als sterftcijfer — binnen 10 jaar, nadat de diagnose open tuberculose gesteld is — opgegeven: voor de minimal lesions gemiddeld 2% (146, 185, 191), voor de mod. adv. lesions 20% (5, 191) en voor de far adv. lesions 70% (4, 191, 198).

De sterfte van patienten met far advanced lesions blijkt $\frac{2}{3}$ van de totale tuberculose-mortaliteit uit te maken (4, 163, 198).

Omdat in Nederland een dergelijk onderzoek in de laatste jaren niet is verricht, leek het ons nuttig ook in ons eigen materiaal na te gaan, of de uitgebreidheid van het proces bij diagnose van overwegende invloed is op de prognose van de open longtuberculose. Ook willen wij dan nagaan, of in de loop der jaren enige wijziging in dit opzicht is te bespeuren. Wij zullen dan tevens een mogelijk verschil in prognose van de enkel- en dubbelzijdige processen nagaan en wat de aard van het proces betreft, alleen aandacht schenken aan het al of niet caverneus zijn van de afwijking.

De uitgebreidheid van het proces

Wanneer wij de patienten met open longtuberculose niet verdelen in de groepen directpositief en kweekpositief, zoals in tabel 20 is gedaan, dan krijgen wij na het groeperen in lesions, tabel 29.

Tabel 29
Mortaliteit binnen drie jaar na diagnose.

	minimal lesions			mod. adv. lesions			far adv. lesions		
Diagnose jaren	a	overl.	%	a	overl.	%	a	overl.	%
1940 t/m 1946	36	—	—	227	43	19	145	80	55
1947 t/m 1952	83	1	1	272	10	4	104	29	28
1940 t/m 1952	119	1	1	499	53	11	249	109	44
Statistische vgl. van beide groepen	$p > 0.005$			$p < 0.005$			$p < 0.005$		
	</								

Nu blijkt duidelijk, dat de sterfte aan tuberculose toeneemt, naarmate het proces uitgebreider is. Dat dit niet op toeval berust, laat een statistische bewerking zien. De mortaliteits-verhoudingen zijn dus gelijk aan die uit de literatuur; alleen liggen de getallen ongeveer 50% lager, maar dat komt, omdat wij de sterfte in de eerste 3 jaren na de diagnose hebben bepaald, terwijl de genoemde auteurs het deden na 10 jaar.

Eveneens valt het op, dat voor de mod.adv.- en far adv. lesions de sterfte van de patienten uit de jaren 1947-1952 aanmerkelijk lager is dan van de patienten uit de jaren 1940-1947. De prognose is dus voor wat betreft de sterftkans sterk verbeterd.

Een meer uitvoerig overzicht, waarin ook onderscheid is gemaakt tussen mannen en vrouwen, biedt tabel 30.

De gegevens werden bewerkt volgens een door Bosworth en Alling beschreven methode (29). Voor elk jaar na de diagnose wordt de proportie van overlevenden gecalculleerd, door het aantal dat aan het einde van dat jaar in leven is, te delen door het aantal, dat aan het begin van dat jaar in leven is. Daar elk van deze proporties een schatting is van de waarschijnlijkheid van het overleven van een patient gedurende een bepaald jaar, is het product van een aantal opeenvolgende proporties een

Tabel 30
Prognose-tabel van patienten uit de jaren 1940 t/m 1954, met minimal, mod.adv. en far adv. lesions

Minimal lesions mannen																
ver- jaar- dagen	in leven op ver- jaar- dag	sedert vorige verjaardag			totaal	incompl.	factoren		verwachte percentages							
		overl. tub.	overl. non tub.	lost			voorl. factor	correctie factor	in leven	overl. tub.	idem cumul.	overl. non.tub.	idem cumul.	lost	idem cumul.	
0	92	-	-	-	92	-	1.0000	1.0869	100.00	-	-	-	-	-	-	-
1	90	1	1	-	92	-	1.0000	1.0869	97.82	1.09	1.09	1.09	1.09	-	-	-
2	73	-	-	-	73	17	1.2329	1.3400	97.82	-	1.09	-	1.09	-	-	-
3	59	-	-	-	59	14	1.2373	1.6580	97.82	-	1.09	-	1.09	-	-	-
4	46	-	1	1	48	11	1.2292	2.0380	93.75	-	1.09	2.04	3.13	2.04	2.04	2.04
5	37	-	-	2	39	7	1.1795	2.4038	88.94	-	1.09	-	3.13	4.81	6.85	6.85
6	31	-	-	-	31	6	1.1935	2.8678	88.94	-	1.09	-	3.13	-	6.85	6.85
7	26	-	-	-	26	5	1.1923	3.4193	88.94	-	1.09	-	3.13	-	6.85	6.85
8	21	-	-	-	21	5	1.2381	4.2334	88.94	-	1.09	-	3.13	-	6.85	6.85
9	14	-	1	1	16	5	1.3125	5.5563	77.79	-	1.09	5.56	8.69	5.56	12.41	12.41
10	12	-	-	-	12	2	1.1667	6.4825	77.79	-	1.09	-	8.69	-	12.41	12.41
11	9	-	-	-	9	3	1.3333	8.6431	77.79	-	1.09	-	8.69	-	12.41	12.41
12	7	-	-	-	7	2	1.2857	11.1124	77.79	-	1.09	-	8.69	-	12.41	12.41
13	3	-	-	-	3	4	2.3333	25.9286	77.79	-	1.09	-	8.69	-	12.41	12.41
14	2	-	-	-	2	1	1.5000	38.8929	77.79	-	1.09	-	8.69	-	12.41	12.41
15	1	-	-	-	1	1	2.0000	77.7858	77.79	-	1.09	-	8.69	-	12.41	12.41
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	

verwachte percentages																
in leven								overleden aan tuberculose								
ver- jaar- dagen	I		II		III			I		II		III				
	m	v	m	v	m	v	m	cum. v	m	cum. v	m	cum. v	m	cum. v	m	cum. v
0	100	100	100	100	100	100		-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	97.82	100	94.51	93.82	73.01	70.30	1.09	1.09	-	5.20	5.20	6.17	6.17	26.99	26.99	29.70
2	97.82	100	91.40	90.07	66.66	53.23	-	1.09	-	2.49	7.69	2.81	8.98	6.35	33.34	37.07
3	97.82	96.55	89.37	88.07	61.28	46.21	-	1.09	-	1.69	9.38	1.50	10.48	5.38	38.72	3.01
4	93.75	94.25	86.08	84.69	57.72	44.06	-	1.09	-	1.83	11.21	2.26	12.74	2.85	41.57	2.15
5	88.94	94.25	85.28	82.14	53.81	41.68	-	1.09	-	0.40	11.61	1.91	14.65	3.13	44.70	2.38
6	88.94	89.97	83.88	78.54	52.92	36.31	-	1.09	-	-	11.61	0.72	15.37	0.89	45.59	4.03
7	88.94	89.97	83.30	78.54	51.85	36.31	-	1.09	-	0.58	12.19	-	15.37	1.07	46.66	-
8	88.94	83.97	82.59	77.51	50.60	33.52	-	1.09	-	-	12.19	-	15.37	-	46.66	2.79
9	77.79	76.97	79.12	75.01	49.17	30.70	-	1.09	-	-	12.19	-	15.37	1.43	48.09	61.13
10	77.79	76.97	79.12	75.01	49.17	30.70	-	1.09	-	-	12.19	-	15.37	-	48.09	61.13
11	77.79	76.97	77.54	75.01	46.86	30.70	-	1.09	-	-	12.19	-	15.37	-	48.09	61.13
12	77.79	76.97	77.54	72.02	46.86	30.70	-	1.09	-	-	12.19	-	15.37	-	48.09	61.13
13	77.79	76.97	77.54	72.02	46.86	30.70	-	1.09	-	-	12.19	-	15.37	-	48.09	61.13
14	77.79	76.97	77.54	72.02	46.86	30.70	-	1.09	-	-	12.19	-	15.37	-	48.09	61.13
15	77.79	76.97	77.54	72.02	46.86	30.70	-	1.09	-	-	12.19	-	15.37	-	48.09	61.13

verwachte percentages																		
ver- jaar- dagen	overleden niet aan tuberculose								lost									
	I				II				III				I		II		III	
	m	cum.	v	yum.	m	cum.	v	cum.	m	cum.	v	cum.	m	v	m	v	m	v
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	1.09	1.09	-	-	0.29	0.29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	1.09	-	-	0.62	0.91	0.47	0.47	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	1.09	1.72	1.72	-	0.91	0.50	0.97	-	-	1.00	1.00	-	1.72	0.34	-	-	3.01
4	2.04	3.13	-	1.72	-	0.91	-	0.97	-	-	1.00	2.04	2.30	1.46	1.13	0.71	-	-
5	-	3.13	-	1.72	-	0.91	-	0.97	-	-	1.00	4.81	-	0.40	0.64	0.78	-	-
6	-	3.13	-	1.72	0.93	1.84	-	0.97	-	-	1.00	-	4.28	0.47	2.88	-	-	1.34
7	-	3.13	-	1.72	-	1.84	-	0.97	-	-	1.00	-	-	-	-	-	-	-
8	-	3.13	-	1.72	0.71	2.55	1.03	2.00	-	-	1.00	-	6.00	-	-	1.25	-	-
9	5.56	8.69	-	1.72	0.87	3.42	1.25	3.25	-	2.79	3.79	5.56	7.00	2.60	1.25	-	-	-
10	-	8.69	-	1.72	-	3.42	-	3.25	-	-	3.79	-	-	-	-	-	-	-
11	-	8.69	-	1.72	1.58	5.00	-	3.25	2.31	2.31	-	3.79	-	-	-	-	-	-
12	-	8.69	-	1.72	-	5.00	-	3.25	-	2.31	3.79	-	-	-	2.99	-	-	-
13	-	8.69	-	1.72	-	5.00	-	3.25	-	2.31	3.79	-	-	-	-	-	-	-
14	-	8.69	-	1.72	-	5.00	-	3.25	-	2.31	3.79	-	-	-	-	-	-	-
15	-	8.69	-	1.72	-	5.00	-	3.25	-	2.31	3.79	-	-	-	-	-	-	-
Totaal												12.41	121.30	5 27	9.36	2.74	4.35	

N.B. I = minimal lesions - m = 92; v = 82
II = mod. adv. lesions m = 346; v = 227
III = far adv. lesions m = 163; v = 101
aantal verwerkte patienten
m = man; v = vrouw

schatting van de waarschijnlijkheid van overleven gedurende een gelijk aantal opeenvolgende jaren. Bij de berekening van deze waarschijnlijkheid nemen wij stilzwijgend aan, dat patienten met een korte follow-up later dezelfde bevinding hebben, als die met een lange follow-up.

Wordt in de meeste artikelen de waarschijnlijkheid om b.v. 10 jaar te overleven na het stellen van de diagnose, berekend naar gegevens van alleen die patienten, die 10 jaar follow-up hebben, hier is dit juist omgekeerd. Door ons wordt de waarschijnlijkheid om b.v. 10 jaar te overleven berekend naar gegevens van alle patienten, die in de studie betrokken zijn, onafhankelijk van de lengte der follow-up. Deze methode heeft de voorkeur, omdat ze meer gebruik maakt van de beschikbare gegevens.

Beschrijving van de gevolgde methode voor de mannelijke patienten met minimal lesions

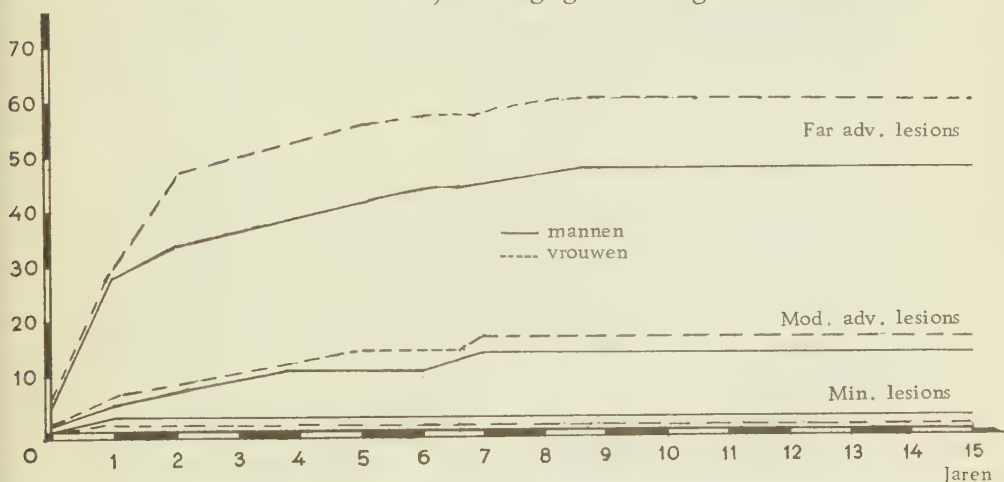
- kolom 1 = aantal jaren verlopen sedert het stellen van de diagnose
- kolom 2 = aantal patienten, dat in leven is aan het einde van elk jaar
- kolom 3 = aantal patienten overleden aan tuberculose in een bepaald jaar
- kolom 4 = aantal patienten overleden aan niet-tuberculeuze afwijkingen in een bepaald jaar
- kolom 5 = aantal patienten uit gezicht verdwenen in jaar van observatie
- kolom 6 = som van de kolommen 2 + 3 + 4 + 5
- kolom 7 = aantal incomplete patienten; deze zijn in leven en vervolgd tot het einde van het voorgaande observatiejaar, maar de diagnose is van te recente datum, om het bepaalde aantal jaren follow-up te hebben en het einde van dit observatiejaar te bereiken
- kolom 8 = kolom (6 + 7)/6 = provisional factor
- kolom 9 = correction factor jaar 0 = 100/92
correction factor volgende jaren is: kolom 8 x correction factor van het jaar daarvoor
- kolom 10 = kolom 2 x kolom 9
- kolom 11 = kolom 3 x kolom 9
- kolom 12 = cumulatie der percentages uit kolom 11
- kolom 13 = kolom 4 x kolom 9
- kolom 14 = cumulatie der percentages uit kolom 13
- kolom 15 = kolom 5 x kolom 9
- kolom 16 = cumulatie der percentages uit kolom 15.

Voor de andere lesions worden deze kolommen op dezelfde wijze berekend, doch ter vergelijking alleen de uitkomsten vermeld.

Uit tabel 30 blijkt dus, dat de overlevingspercentages van patienten met minimal lesions en mod. adv. lesions vrijwel gelijk zijn, en dat er ook praktisch geen aantoonbaar verschil bestaat tussen de mannen en de vrouwen. Bij de far adv. lesions zijn de overlevingspercentages aanmerkelijk lager, en wel vooral bij de vrouwen.

Wat de sterfte aan tuberculose betreft blijkt, dat die van de patienten met minimal lesions te verwaarlozen is. Voor de mod. adv. lesions zijn de sterftecijfers na 7 jaar: 12.19% van de mannen en 15.37% van de vrouwen. Voor de far adv. lesions zijn deze getallen resp. 46.66% en 58.34%, dus aanmerkelijk hoger, terwijl er een duidelijk verschil is tussen de percentages van beide geslachten.

Om een gemakkelijker overzicht te kunnen geven, zijn de cijfers uit tabel 30, welke betrekking hebben op de sterfte aan tuberculose, weergegeven in grafiek 3.



Grafiek 3

Overleden aan tuberculose (cumulatieve percentages).

Wij zagen dus, dat de mortaliteit van elke lesion in de loop der jaren afneemt, maar ook blijkt het percentage patienten met minimal lesions toe te nemen, ten nadele van het percentage met far adv. lesions. Dit doet de verwachting in ons opkomen, dat ook daardoor de prognose

van de open longtuberculose zal verbeteren, omdat, zoals wij hebben mogen vaststellen, de prognose van de minder uitgebreide processen gunstiger is dan van de sterk uitgebreide processen. Tabel 31 geeft de verschuiving van de far adv. lesions naar minimal lesions weer in de loop der jaren 1940-1955.

Tabel 31
Morbiditeit der "Lesions", in de loop der jaren.

	1940 t/m 1944		1945 t/m 1949		1950 t/m 1954		1940 t/m 1954	
	a	%	a	%	a	%	a	%
Minimal lesions	23	10	37	9	116	31	176	17
Moderately advanced lesions	137	56	231	60	204	54	572	57
Far advanced lesions	83	34	124	30	56	15	263	26

Mogelijkerwijze wordt dit verschijnsel veroorzaakt door de invoering van het massa-onderzoek, waarover in hoofdstuk II reeds is gesproken.

Enkel- en dubbelzijdige afwijkingen

Wij hebben dus gezien dat ook uit ons onderzoek blijkt, dat hoe uitgebreider een tuberculeus longproces is, hoe minder gunstig de prognose is. Nu kunnen echter volgens de definities van de verschillende lesions, in alle lesions zowel enkel- als dubbelzijdige processen voorkomen. Het zou dus kunnen zijn, dat enkel- of dubbelzijdigheid van het proces van invloed is op de prognose van de open longtuberculose.

Allereerst gaan wij na, hoe de verdeling is in enkelzijdige en dubbelzijdige processen. Volgens de jaarverslagen van het N. S. V. (151) neemt het percentage enkelzijdige processen in de loop der jaren toe. Ook in ons materiaal is dat te zien (tabel 32).

In de eerste jaargroep is 48% der open tuberculeuze longprocessen enkelzijdig, terwijl dit voor de tweede jaargroep 58% is. Dit betreft vooral de minimal- en far advances lesions. Ook anderen hebben dit gevonden (94, 98, 166). De verbetering in de verhouding enkel- en dubbelzijdige processen zullen wij waarschijnlijk wel gro-

Tabel 32
Verhouding enkelzijdige en dubbelzijdige processen
in de jaren 1940-1953.

		1940 t/m 1946		1947 t/m 1952		1940 t/m 1952	
		a	%	a	%	a	%
Min. lesions	enkelzijdig dubbelzijdig	28 8	78 22	68 15	82 18	96 23	81 19
Mod. adv. lesions	enkelzijdig dubbelzijdig	142 85	62 38	168 105	61 39	310 190	62 38
Far adv. lesions	enkelzijdig dubbelzijdig	27 118	19 81	33 71	30 70	60 189	24 76
Totaal	enkelzijdig dubbelzijdig	197 211	48 52	269 191	58 42	466 402	54 46

tendeels aan een meer actieve opsporingsmethode te danken hebben.

Niettegenstaande er volgens de definitie van de lesions in elke lesion dubbelzijdige processen mogen voorkomen, blijkt toch ook uit tabel 32, dat, hoe uitgebreider het proces is, hoe vaker er dubbelzijdige processen gevonden worden.

Tabel 33
Verdeling in enkelzijdige en dubbelzijdige processen, i.v.m. de aard
van het proces en de sputum-uitslag bij diagnose.

		enkel- zijdig		dubbel- zijdig		enkel- zijdig		dubbel- zijdig	
Lesions	sputum	a	%	a	%	a	%	a	%
Min. lesions	directpos.	33	80	8	20	96	81	23	19
	kweekpos.	63	81	15	19				
Mod. adv. lesions	directpos.	261	64	146	36	310	62	190	38
	kweekpos.	49	53	44	47				
Far adv. lesions	directpos.	57	24	180	76	60	18	270	82
	kweekpos.	3	25	9	75				
Totaal	directpos.	351	51	334	49	466	54	402	46
	kweekpos.	115	63	68	37				

Tabel 33 geeft een overzicht van de verhouding enkel- en dubbelzijdigheid in verband met de lesion en de wijze, waarop bij deze patienten de bacteriën gevonden zijn.

Als wij nu de totaal-cijfers van deze tabel bezien, — waarbij dus de uitgebreidheid van het proces buiten beschouwing is gelaten — zien wij, dat van de directpositieven een even groot percentage dubbelzijdige, als enkelzijdige processen heeft. Van die patienten, die slechts bacteriën in de kweekproef vertonen, blijkt echter bij 63% het proces enkelzijdig en dus bij 37% dubbelzijdig te zijn. Eenzelfde verschil vond ook Winge (222).

Nemen wij nu ook de lesions in onze beschouwing op, dan blijkt, dat er geen directe correlatie bestaat tussen het al of niet direct positief zijn van het sputum en het al of niet dubbelzijdig zijn van het longproces. Per lesion blijkt immers de verhouding enkelzijdig — dubbelzijdig dezelfde te zijn, ongeacht of het sputum direct- of slechts kweekpositief is. Wel neemt dus, wat wij al eerder gezien hebben, het aantal dubbelzijdige gevallen toe, naarmate het proces uitgebreider is. En verder blijkt ook nog, wat wij reeds in tabel 19 zagen, dat hoe uitgebreider het proces is, hoe vaker het sputum directpositief is. Ook hier zien wij weer, dat de uitgebreidheid van het proces van overwegende betekenis is.

Wij komen nu terug op de in de aanvang gestelde vraag of er een prognostisch verschil is in het al of niet dubbelzijdig zijn van de processen. Velen hebben al getracht hierop een antwoord te geven. De ene auteur geeft overlevingscijfers (174 en tabel 41), anderen sterftcijfers (30, 31, 89, 95, 195). Doch hoe zij hun onderzoek ook gedaan hebben, zij vinden allen de prognose van de enkelzijdige processen veel beter, dan van de dubbelzijdige processen, of de patient nu negatief, kweekpositief, of directpositief is. Vergeleken met de negatieve patienten blijkt, dat zowel voor de dubbelzijdige als voor de enkelzijdige processen de prognose slechter wordt, wanneer het directe, of kweekonderzoek positief is. Dit was te verwachten en wij vinden dit o.a. beschreven door Rossel (174) en Strandgaard (195).

Gaan wij nu na, welke gegevens de bewerking van ons materiaal ons verstrekt. De tussen 1940 en 1953 gediagnostiseerde patienten zijn verdeeld in twee groepen, n.l. patienten met enkelzijdige processen en patienten met dubbelzijdige processen (tabel 34).

Van de patienten met een dubbelzijdig proces is binnen

Tabel 34
Mortaliteit binnen drie jaar na diagnose van patienten uit
de jaren 1940-1953 met enkel- en dubbelzijdige processen.

Aantal	Dubbelzijdig		Aantal	Enkelzijdig		
	overleden	%		overleden	%	
402	107	26	466	56	12	$p < 0.005$

3 jaar 26% overleden aan tuberculose, van hen met een enkelzijdig proces 12%. Dit verschil is sterk significant en komt dus overeen met de bevindingen van voornoemde auteurs.

Nemen wij echter de lesions ook in onze beschouwingen op (tabel 35), dan blijkt niet duidelijk dat per lesion de sterfte van de enkelzijdige processen kleiner is dan van de dubbelzijdige processen.

Tabel 35
Als tabel 34, onderverdeeld naar de uitgebreidheid van de processen.

	Dubbelzijdig			Enkelzijdig			Significantie
	a	overl.	%	a	overl.	%	
Min. lesions	23	1	4	96	-	-	$p > 0.05$
Mod. adv. lesions	190	17	9	310	35	11	$p > 0.05$
Far adv. lesions	189	89	47	60	20	33	$p > 0.05$

Maar ook hier zien wij weer, dat zowel van de enkelzijdige als van de dubbelzijdige processen de sterfte toeneemt, naarmate de lesion uitgebreider is.

Dat wij uit tabel 34 concludeerden, dat de sterfte van de dubbelzijdige processen het grootst was, komt omdat bij deze dubbelzijdige processen overwegend de far advanced lesions behoren, nl. 67%. Bij de enkelzijdige processen is dit in 13% het geval.

De significant hogere mortaliteit van de dubbelzijdige processen wordt dus niet primair bepaald door de dubbelzijdigheid van het proces op zich, maar omdat in de groep van de dubbelzijdige processen meer uitgebreide lesions zijn, dan in de groep van de enkelzijdige processen. En deze meer uitgebreide lesions hebben op zichzelf genomen al een grotere mortaliteit dan de minder uitgebreide lesions. Vooral de uitgebreidheid van het proces

blijkt dus primair de prognose te bepalen en niet de enkel- of dubbelzijdigheid.

Links- of rechtszijdigheid van het proces

Verschillende onderzoekers hebben nagegaan, of er een prognostisch verschil viel waar te nemen, wanneer het proces in de linker- of in de rechterlong geconstateerd werd. In de ons ter beschikking staande literatuur heeft men een dergelijk verschil niet aan kunnen tonen (89, 146, 174, 204). Wij hebben ook in ons materiaal nagegaan, of een dergelijk verschil mogelijk aantoonbaar was (tabel 36).

Tabel 36
Links- of rechtszijdige localisatie van de lesions, en hun mortaliteit
binnen drie jaar na de diagnose (jaren 1940-1953).

	Linkszijdig				Rechtszijdig				Significantie
	a	%	overl.	%	a	%	overl.	%	
Min. lesions	50	52	-	-	46	48	1	2	$p > 0.05$
Mod. adv. lesions	155	50	21	13	155	50	14	9	$p > 0.05$
Far adv. lesions	25	42	9	36	35	58	11	31	$p > 0.05$
Totaal	230	50	30	13	236	50	26	11	

Doch ook hier blijkt, dat noch wat betreft de frequentie, noch wat betreft de mortaliteit, er enig verschil is, of een enkelzijdig proces in de linker- of in de rechterlong gelocaliseerd is. Eveneens is er in dit verband geen verschil in gedrag, wanneer het proces een geringe, of een sterke mate van uitgebreidheid bezit.

Het wel of niet caverneus zijn van een proces

Naast de invloed van de uitgebreidheid van het proces op de prognose van de open longtuberculose, is het ook mogelijk, dat de aard van het proces hierbij een rol speelt.

Wij hebben ons niet gewaagd aan een indeling in meer of minder exsudatieve of fibrotische processen. Immers al te vaak vergeten wij, dat het Röntgenologisch onderzoek geen patholoog-anatomische diagnose toelaat. Vooral het patholoog-anatomisch onderzoek van resectiepreparaten

heeft ons dit duidelijk gemaakt. Wel hebben wij een indeling gemaakt in het wel of niet caverneus zijn van de processen. Vanzelfsprekend hebben wij onze bevindingen vergeleken met die van andere onderzoekers. Het is echter de vraag, of dit wel steeds verantwoord is, vooral wanneer het oudere onderzoekingen betreft, aangezien toen het tomografisch/planigrafisch onderzoek nog niet, of weinig toegepast werd en het met deze onderzoekingsmethoden juist mogelijk werd om meer cavernen te vinden dan alleen met de overzichtsfoto.

Allereerst gaan wij nu na, of er een correlatie is tussen de uitgebreidheid van het proces en het wel of niet caverneus zijn hiervan. Omdat gezien de definitie, alleen de mod. adv. lesions en de far adv. lesions caverneus kunnen zijn, worden alleen patienten met deze lesions besproken. In tabel 37 wordt een overzicht gegeven over het al of niet caverneus zijn van deze lesions en wel onderverdeeld in drie jaargroepen.

Tabel 37
Het al of niet caverneus zijn der lesions, in de loop der jaren.

	1940 t/m 1945				1946 t/m 1950				1951 t/m 1954				1940 t/m 1954			
	m.c.		z.c.		m.c.		z.c.		m.c.		z.c.		m.c.		z.c.	
	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%
Mod. adv. lesions	118	65	64	35	166	72	66	28	76	48	82	52	360	63	212	37
Far adv. lesions	107	87	16	13	75	83	15	17	32	80	9	20	214	84	40	16
Totaal	225	74	80	26	241	75	81	25	108	54	91	46	574	70	252	30

Nu valt allereerst op, dat hoe uitgebreider de lesion is, hoe groter het percentage wordt, dat hiervan caverneus is. Maar ook zien wij dat in de jaren 1946 t/m 1950 het percentage caverneuze processen iets groter was dan in de jaren 1940 t/m 1945, wat wellicht toegeschreven kan worden aan de invoering van het tomografisch onderzoek. Dat dit verschijnsel duidelijker opvalt bij de mod. adv. lesions is misschien te verklaren, doordat bij deze processen – die minder uitgebreid zijn dan de far adv. lesions – de cavernen in de regel kleiner zijn en dus alleen door het tomografisch onderzoek aangetoond kunnen worden. Daarentegen zien wij bij de far adv. lesions door tomografisch onderzoek maar weinig meer cavernen

naar voren komen. Een meer bevredigende verklaring dan deze kunnen wij helaas niet geven. In de jaargroep 1951 t/m 1954 is het percentage lesions met cavernen echter aanzienlijk lager dan in de daaraan voorafgaande jaargroepen. Dit zullen wij wel toe mogen schrijven aan de verbeterde, maar vooral vervroegde diagnostiek, waarop ook Garegg (80) heeft gewezen.

In de literatuur wordt aangegeven, dat van de patienten met directpositief sputum 50-90% een caverneus proces heeft (6, 89, 174). Daar wij geen percentages kunnen vinden van kweekpositieve patienten, leek het ons vervolgens wenselijk na te gaan, of ook de bacteriologische uitslag gecorreleerd is aan het wel of niet caverneus zijn van het proces.

Daartoe hebben wij van de lesions met en zonder caverne nagegaan, hoeveel hiervan directpositief en hoeveel kweekpositief waren (tabel 38). Wat betreft de directpositieven is door Bronkhorst reeds vele malen en overduidelijk aangetoond, dat er een correlatie bestaat tussen het zwak of sterk directpositief zijn van het sputum en de aard van het proces (35). Een herhaling van dit onderzoek was dus overbodig, zodat wij alle directpositieven bij elkaar genomen hebben.

Tabel 38
Sputum-uitslag bij wel- en niet-caverneuze lesions.

1940 t/m 1954	Sputum bij diagnose	Direct-positief		Kweek-positief	
Lesion	Wel of geen caverne	a	%	a	%
Mod. adv. les.	met caverne	311	86	49	14
	zonder caverne	119	56	93	44
Far adv. les.	met caverne	207	97	7	3
	zonder caverne	32	80	8	20

Wij kunnen nu waarnemen, dat van elke lesion, wanneer deze caverneus is, het percentage directpositieven groter is dan wanneer er geen caverne aanwezig is.

Indien wij niet uitgaan van de lesion, maar van de bacteriologische uitslag, dan blijkt in ons materiaal van de directpositieven 76% caverneus te zijn en van de kweekpositieven 27%.

Dat niet alle caverneuze processen directpositief sputum geven, kan veroorzaakt worden door een belemmerd

of opgeheven zijn van de caverne-drainage, of misschien doordat de caverne onder invloed van de therapie geëpitheliseerd is. Een andere mogelijkheid is, dat een holtefiguur ten onrechte als caverne wordt geïnterpreteerd.

Maar wij zien nog meer bijzonderheden in tabel 38. Niet alleen de aanwezigheid van een caverne doet het percentage directpositieven toenemen, ook wanneer de uitgebreidheid van het proces toeneemt is dit het geval. De far advanced lesions met caverne geven in een hoger percentage der gevallen direct positief sputum dan de mod. adv. lesions met caverne; hetzelfde is het geval met de lesions zonder caverne.

Samenvattend kunnen wij dus zeggen, dat hoe uitgebreider de afwijking is, hoe hoger het percentage dat caverneus is wordt; maar ook hoe meer directpositieven men vindt; dit laatste onafhankelijk van het wel of niet caverneus zijn van de lesion.

Alvorens over te gaan tot een bespreking van de prognose van de caverneuze en niet-caverneuze groepen, willen wij naast de aan- of afwezigheid van één of meer caverne(n) in een bepaalde lesion, ook de enkel- of dubbelzijdigheid van het proces in dit verband aan een beschouwing onderwerpen (tabel 39).

Griep (89) vond, dat ongeveer 55% der dubbelzijdige processen bij open longtuberculose caverneus was — Braeuning (30, 31) vond dit bij 90%. Van de enkelzijdige processen vond Griep ongeveer 50% caverneus, dus maar een gering verschil met de dubbelzijdige processen.

Onze gegevens zijn neergelegd in tabel 39, waarbij tevens een verdeling in lesions en direct- of kweekpositief zijn bij diagnose, is gemaakt.

Van onze patienten met dubbelzijdige processen en directpositief sputum (analoog aan de patienten van Griep), had 76% een caverne, van de enkelzijdige processen was 70% caverneus.

Dit verschil is dus eveneens gering. Dat de percentages zoveel hoger liggen dan de door Griep genoemde, is wellicht toe te schrijven aan het feit, dat onze patienten na 1947 ook tomografisch werden onderzocht. Deze veronderstelling krijgt meer zekerheid, wanneer wij de percentages caverneuze processen in tabel 39 van de jaargroep 1940-1947 vergelijken met die van de jaren 1947-1953. In deze laatste zes jaren liggen de percentages caverneuze processen veel hoger dan in de daaraan voorafgaande zeven jaren.

Tabel 39
Over het al of niet caverneus zijn van de enkel- en dubbelzijdige processen.

			Enkelzijdig				Dubbelzijdig			
			met caverne		zonder caverne		met caverne		zonder caverne	
			a	%	a	%	a	%	a	%
Lesions	Sputum bij opname	Diagnose jaren								
Min. lesions	directpos.	1940 t/m 1952	-	-	33	100	-	-	8	100
	kweekpos.	1940 t/m 1952	-	-	63	100	-	-	15	100
Mod. adv. lesions	directpos.	1940 t/m 1946	87	67	43	33	52	68	25	32
		1947 t/m 1952	107	82	24	18	48	70	21	30
	kweekpos.	1940 t/m 1946	5	42	7	58	3	38	5	62
		1947 t/m 1952	23	62	14	38	8	20	28	80
Far adv. lesions	directpos.	1940 t/m 1946	23	85	4	15	98	86	16	14
		1947 t/m 1952	30	100	-	-	57	86	9	14
	kweekpos.	1940 t/m 1946	-	-	-	-	1	25	3	75
		1947 t/m 1952	2	66	1	33	2	40	3	60
Totaal	directpos.	1940 t/m 1952	247	70	104	30	255	76	79	24
	kweekpos.	1940 t/m 1952	30	36	85	74	14	20	54	80
Totaal		1940 t/m 1952	277	60	189	40	269	67	133	33

Vergelijken wij de enkelzijdige en de dubbelzijdige processen, dan blijkt voor elke lesion, of deze directpositief dan wel kweekpositief is, dat de enkelzijdige processen vaker caverneus zijn dan de dubbelzijdige. Een verklaring hiervoor kunnen wij niet geven.
Een samenvatting van tabel 39 geven wij in tabel 39a.

Tabel 39a
Over het al of niet caverneus zijn van de enkel- en dubbelzijdige processen.

	enkelzijdig				dubbelzijdig			
	met caverne		zonder caverne		met caverne		zonder caverne	
	a	%	a	%	a	%	a	%
Mod. adv. lesions	222	71	88	29	111	60	79	40
Far adv. lesions	55	92	5	8	158	84	31	16

Dat er een correlatie bestaat tussen het wel of niet caverneus zijn . . . n een bepaalde lesion en een enkel- of dubbelzijdige localisatie, hebben wij ook nog aangetoond door na te gaan, hoe deze localisatieverdeling is, al naar het proces caverneus is of niet (tabel 40).

Tabel 40
Enkel- of dubbelzijdige localisatie, al naar
het proces caverneus is of niet.

		enkel- zijdig		dubbel- zijdig	
		a	%	a	%
mod. adv. lesions	met caverne	222	66	111	34
	zonder caverne	88	53	79	47
far adv. lesions	met caverne	55	26	158	74
	zonder caverne	5	14	31	86

Nu blijkt ook weer, dat de lesions met caverne(n) vaker enkelzijdig zijn dan de lesions zonder caverne(n). Ook zien wij, dat de mod. adv. lesions vaker enkelzijdig zijn dan de far adv. lesions, en dat dit zowel voor de caverneuze als de niet caverneuze vormen geldt.

Tenslotte willen wij de vraag beantwoorden, of een eventueel aanwezige caverne de prognose van de open longtuberculose beïnvloedt. Rossel (174) geeft hierover het in tabel 41 weergegeven overzicht.

Tabel 41
Overlevingspercentages volgens Rossel.

	Enkelzijdig	Dubbelzijdig	Ratio
Geen caverne	71.4	44.4	1.6x
Wel caverne	57.9	25.2	2.3x
Kleine caverne	63.2	27.6	2.3x
Grote caverne	28.5	19.4	1.5x

Inderdaad blijkt volgens Rossel, zowel bij de enkelzijdige als bij de dubbelzijdige processen, het percentage overlevenden groter te zijn, wanneer er geen caverne aanwezig is.

Wanneer wij ons materiaal op dezelfde wijze rangschikken en dan de mortaliteitscijfers vergelijken (tabel 42), blijkt, dat bij de dubbelzijdige processen de sterfte

groter wordt bij aanwezigheid van één of meer caverne(n).

Tabel 42
Mortaliteit binnen drie jaar na diagnose van de enkel- en dubbelzijdige, al of niet caverneuze processen.

Dubbelzijdig met caverne			Dubbelzijdig zonder caverne			Enkelzijdig met caverne			Enkelzijdig zonder caverne		
aantal	overl.	%	aantal	overl.	%	aantal	overl.	%	aantal	overl.	%
269	84	31	110	22	20	277	40	15	93	15	16

Bij de enkelzijdige processen is er geen mortaliteitsverschil, of het proces caverneus is of niet. Griep (89) vond daarentegen bij de dubbelzijdige processen geen verschil, maar bij de enkelzijdige processen wel.

Wij vragen ons nu af, wat de oorzaak mag zijn van deze waarneming, dat bij de dubbelzijdige processen de aanwezigheid van een caverne de prognose in ongunstige zin beïnvloedt.

Daartoe hebben wij de enkelzijdige en dubbelzijdige processen onderverdeeld in mod. adv. lesions en far adv. lesions (tabel 43) en vervolgens per lesion de mortaliteit bepaald.

Nu blijkt plotseling, dat per lesion de sterfte volkomen gelijk is, of het proces enkel- of dubbelzijdig, wel of niet caverneus is. Alleen is voor elk der vier groepen de mortaliteit groter, naarmate de lesion uitgebreider is.

Dat wij uit tabel 42 bij de dubbelzijdige processen een toename van de sterfte concludeerden, wanneer deze processen caverneus waren, komt dus niet, omdat er één of meer caverne(n) aanwezig waren, maar omdat onder de groep van de dubbelzijdige processen met caverne(n) relatief meer uitgebreide lesions ressorteren, dan onder de gelijksoortige groep zonder caverne.

Per lesion kunnen wij dus geen correlatie aantonen tussen de aan- of afwezigheid van cavernen en de prognose. Voor de mod. adv. lesions is dit ook door Alling (5) gevonden.

Een andere conclusie, die wij mogen trekken na bestudering van tabel 43 is de volgende.

In de aanvang van dit hoofdstuk zagen wij reeds, dat de mortaliteit in de laatste jaren van de door ons geobserveerde periode aan het dalen is voor elke lesion. Nu zou

Tabel 43
Mortaliteit binnen drie jaar na de diagnose, bij enkel- en
dubbelzijdige, al of niet caverneuze "Lesions".

Uitgebreidheid proces	dubbelzijdig met caverne						dubbelzijdig zonder caverne					
	mod. adv.			far adv.			mod. adv.			far adv.		
Jaar van diagnose	a	o	%	a	o	%	a	o	%	a	o	%
1940 t/m 1946	55	10	18	99	54	55	30	6	20	19	13	70
1947 t/m 1952	56	1	2	59	19	32	49	-	-	12	3	25
1940 t/m 1952	111	11	10	158	73	46	79	6	8	31	16	52

Uitgebreidheid proces	enkelzijdig met caverne						enkelzijdig zonder caverne					
	mod. adv.			far adv.			mod. adv.			far adv.		
Jaar van diagnose	a	o	%	a	o	%	a	o	%	a	o	%
1940 t/m 1946	92	13	14	23	12	52	50	13	26	4	-	-
1947 t/m 1952	130	7	5	32	8	25	38	2	5	1	-	-
1940 t/m 1952	222	20	9	55	20	36	88	15	17	5	-	-

a = aantal patienten; o = hiervan overleden; % = percentage overledenen.

men dit kunnen toeschrijven aan het eveneens afnemen van het percentage lesions, dat caverneus is, ware het niet, dat gebleken is, dat er geen correlatie bestaat tussen caverneus zijn van een lesion en de mortaliteit.

Dit is nu ook afleesbaar uit tabel 43, die ons laat zien, dat voor de enkel- en dubbelzijdige lesions, zowel de caverneuze als de niet-caverneuze vormen, de sterfte van de tweede jaargroep aanzienlijk lager is dan van de eerste jaargroep.

Aantal cavernen

Sommige onderzoekers, die wel vonden, dat de aanwezigheid van één of meer caverne(n) de prognose ongunstiger deed worden, hebben nagegaan of het aantal cavernen wellicht ook prognose bepalend was. Inderdaad menen zij, dat met de toename van het aantal cavernen, de mortaliteit ook toeneemt (6, 174). Alhoewel wij geen correlatie hebben kunnen aantonen tussen caverne en prognose, meenden wij een onderzoek in deze richting niet achterwege te mogen laten.

In tabel 44 is het caverneuze materiaal verdeeld naar

Tabel 44
Mortaliteit binnen drie jaar na de diagnose,
al naar het aantal cavernen.

1 caverne			2 cavernen			meer cavernen			
a	overl.		a	overl.		a	overl.		
450	87	18	52	17	33	44	20	45	$p < 0.005$

het aantal cavernen, dat aanwezig was bij het stellen van de diagnose open longtuberculose.

Inderdaad lijkt ook in ons materiaal een toename van de sterfte aanwezig te zijn, wanneer het aantal cavernen groter wordt. De verschillen in mortaliteitspercentages zijn zelfs sterk significant. Maar wanneer wij ook hier een onderscheiding in lesions aanbrengen, dan wordt de groepering, zoals die in tabel 45 is beschreven.

Tabel 45
Als tabel 44, onderverdeeld naar de uitgebreidheid der processen.

	1 caverne			2 cavernen			meer cavernen			
	overl.			overl.			overl.			
Mod. adv. lesions	313	28	9	18	2	11	2	1	50	$p > 0.05$
Far adv. lesions	137	59	43	34	15	44	42	19	45	$p > 0.05$

Nu zien wij echter, dat per lesion de sterfte van de patienten even groot is, of de lesion één, twee, of meer cavernen bevat. Dat tabel 44 juist tot een tegenovergestelde conclusie aanleiding geeft, is weer te begrijpen, wanneer wij bedenken, dat onder de processen met meer dan twee cavernen zich meer uitgebreide lesions bevinden, dan onder de processen met één of twee cavernen.

De hogere sterfte van patienten met een multi-caverneus proces mag dan ook niet primair toegeschreven worden aan het multi-caverneus zijn van de processen, maar aan de grotere uitgebreidheid, die deze processen hebben, vergeleken met de processen, waarin zich slechts één of twee caverne(n) bevinden. Samenvattend mogen wij dus zeggen, dat het aantal cavernen „per lesion” niet gecorreleerd is met de prognose.

Grootte van de caverne

Tenslotte willen wij nog even aandacht schenken aan de betekenis, die de grootte van een caverne voor de prognose kan hebben. Sommige auteurs zien, dat de prognose verslechtert, wanneer de caverne in grootte toeneemt (6, 174). In tabel 41, van Rossel, komt dit ook naar voren.

Evenwel hebben deze onderzoekers geen verdeling in uitgebreidheid van de processen gemaakt. Alleen bij Alling (4, 5) vinden wij, dat dit wel is geschied, en gezien onze voorgaande beschouwingen over de betekenis van de caverne voor de prognose, verwondert het ons niet, dat Alling tot de conclusie komt, dat de grootte van de caverne „per lesion” niets zegt over de prognose.

Door de bevindingen, die door ons in de vorige paragrafen zijn vermeld en door de uiterst moeilijke beoordeling van de grootte van een caverne of caverne-systeem, hebben wij in deze geen nader onderzoek gedaan.

Hoofdstuk V

BEHANDELING EN PROGNOSE

"Medicus Curat - Natura Sanat".

In de laatste jaren zijn er zoveel veranderingen gekomen in de behandeling van de longtuberculose, dat het ons vanzelfsprekend interesseert of deze veranderingen ook verbeteringen zijn; met andere woorden of hierdoor de prognose van de open longtuberculose verbeterd is.

Nu ligt hier een moeilijkheid. Willen wij namelijk de resultaten van twee verschillende behandelingsmethoden met elkaar vergelijken, dan moet het behandelde materiaal equivalent zijn. Wanneer wij echter een bepaald materiaal in twee groepen verdelen, of één groep selecteren uit het gehele materiaal, dan beïnvloedt dit indirect de residugroep. Men kan dan ook nooit met zekerheid zeggen, of de invloed op de prognose veroorzaakt wordt door de behandeling op zich, of door de selectie van de gevallen voor de behandeling. Een onderzoek naar het gemiddelde effect van een bepaalde behandeling sluit derhalve niet de mogelijkheid van een individuele variabiliteit uit.

Als beoordelingsmeter voor de resultaten van een behandeling, wordt bijna universeel het al of niet negatief worden van het sputum (en de kweken) gebruikt. Ook wij zullen bij ons onderzoek deze maatstaf aanleggen, en wel omdat zij objectief is, maar ook, omdat wij zagen, dat de bacteriologische uitslag een prognosebepalende maat is.

Het eerste deel van dit hoofdstuk is gewijd aan een literatuuroverzicht, waarin achtereenvolgens I. de bedrust-thuis en in een sanatorium, II. de behandeling met geneesmiddelen en III. de actieve therapie, besproken zullen worden. In het tweede deel zal ons eigen materiaal aan een beschouwing onderworpen worden.

I. *Bedrust-thuis of in een sanatorium — en kuurduur*

Van de methoden, die beogen de longtuberculose te „genezen” is de bedrust een der eersten geweest welke massaal is ingevoerd, zij het dan ook dat over het nut van deze behandelingsmethode de meningen in de verschillende landen nog wel eens uiteenlopen.

In Nederland wordt de bedrust vrijwel unaniem als een essentieel onderdeel van de behandeling beschouwd en niet ten onrechte, wanneer wij bijvoorbeeld de artikelen van Bronkhorst lezen over de „spontane cavernegenezing” o. a. (32).

Door het voorschrijven van bedrust bereikte Bronkhorst in 55% der gevallen sluiting van de caverne; bij andere auteurs vinden wij percentages opgegeven die variëren van 10-50% (88, 106, 129, 189, 221).

Aangezien in de laatste tien jaar maar weinig patienten meer alleen met bedrust behandeld worden, staan moderne gegevens over de resultaten van de bedrust-behandeling niet ter beschikking.

Meer is bekend over de behandeling thuis of in een sanatorium, en wij vragen ons af, of er wellicht aanwijzingen zijn dat er een verschil in prognose bestaat tussen een behandeling thuis of in een sanatorium. Nu dient men wel te bedenken, dat aan het maken van een vergelijking tussen thuiskuurders en sanatoriumpatienten, bepaalde problemen verbonden zijn. Factoren als: 1. de leeftijden van de patienten, evenals 2. de aard van de processen, kunnen bijvoorbeeld sterk uiteenlopen, en ook zal 3. de behandeling in een sanatorium mogelijk geheel anders zijn dan thuis.

Er zijn altijd nog vrij veel patienten die met longtuberculose thuis blijven. In 1950 bedroeg dit ongeveer 11 per 10.000 inwoners (81) en van de thuiskuurders had in 1948 ongeveer 37% open longtuberculose (212). Volgens gegevens verstrekt door de Geneeskundige Hoofdingspectie, bleef in 1950 ruim 25% der tuberculosepatienten thuis, omdat van opname geen resultaten te verwachten waren, of omdat opname geweigerd werd. Dit betrof vooral de oudere patienten. Alleen de verschillen in bovengenoemde drie factoren zullen al de oorzaak kunnen zijn van een verschil in prognose.

Door sommige onderzoekers werd geen verschil in prognose gevonden tussen thuis- of sanatoriumkuurders (67, 94, 198), terwijl anderen de prognose van de in het

sanatorium behandelde patienten veel beter vinden (30, 89).

Zo vindt Griep (89) voor de open longtuberculose een gelijke mortaliteit bij ziekenhuis- en thuiskuurders (ernstige gevallen vooral in het ziekenhuis), doch deze cijfers waren voor de sanatoriumpatienten veel lager (tabel 46).

Tabel 46
Kuurplaats en mortaliteit (volgens Griep).

	Sanatorium	Ziekenhuis	Thuis
1920-1925	67%	89%	87
1925-1930	61%	83%	86
1930-1935	39%	88%	77
1920-1935	55%	86%	83

Tevens heeft Griep bij deze patienten nagegaan of de kuurduur nog betekenis had voor de prognose en inderdaad zag hij dat de sterfte afnam, naarmate de kuurduur langer was (tabel 47) en dat dit zowel voor de positief als de negatief ontslagen patienten gold.

Tabel 47
Kuurduur en mortaliteit (volgens Griep).

	2-6 mnd.		6-12 mnd.		meer dan 12 mnd.	
Sputum bij ontslag:	pos.	neg.	pos.	neg.	pos.	neg.
Daarvan gestorven %	85	51	76	31	71	35

De meeste auteurs vinden ook een langere kuurduur prognostisch gunstiger (94, 152, 190, 191) en waarschuwen voor de gevolgen van het vroegtijdig afbreken van de kuur. Dit laatste verschijnsel komt echter nog vrij veel voor, betreft vooral de jongeren, en wordt meer gezien bij de mannelijke dan bij de vrouwelijke patienten (152).

II. De medicamenteuze behandeling

Werd de longtuberculose vroeger vooral behandeld met goudinjecties, vitamine D₂ in hoge doses, Tuberculine e.d., na 1947 werd hun plaats ingenomen door Thio-semicarbazon, Para-amino-salicylzuur (P.A.S.), Strepto-

mycine en iso-nicotinezuur-hydrazide (I.N.H.), terwijl van nog meer recente datum zijn het viomycine, het pyrazinamide en vele anderen. Deze nieuwe aanwinsten hebben naast een verbeterende invloed op de algemene toestand, een tuberculostatische werking en blijken vooral werkzaam te zijn bij actieve processen (20, 36, 103, 175, 202), omdat daarin de bacterievermenigvuldiging het grootst is.

Hebben bovengenoemde geneesmiddelen alle een tuberculostatische eigenschap, bij patholoog-anatomisch onderzoek der longen van met deze stoffen behandelde patienten blijken, volgens mededelingen van Kraan (129), toch nog duidelijke verschillen in werking te bestaan.

Ook de klinische resultaten welke bereikt worden door de behandeling met deze stoffen, lopen uiteen. Dit kan veroorzaakt worden door A. een verschil in werking en toepassing van de geneesmiddelen, B. ook door verschillen in aard van de behandelde processen, en C. door verschillen in gevoeligheid van de bacteriën. Deze drie mogelijkheden willen wij nader bezien.

A. De werking van de geneesmiddelen

Zoals wij in hoofdstuk III zagen, is het voor de prognose uiterst belangrijk, wanneer de patient met negatieve kweken uit de behandeling ontslagen wordt. Daarom is het gewenst, om te zien in welke mate de genoemde geneesmiddelen in staat zijn, de patienten negatief te maken, of anders gezegd: in hoeveel procent der gevallen een sputumconversie bereikt wordt. In de literatuur, welke over dit onderwerp zeer uitgebreid is, worden voor de sputum-conversie percentages opgegeven, die variëren van 25 - 50%. Over een duidelijk verschil tussen de geneesmiddelen wordt niet gesproken (16, 38, 100, 102, 112, 125, 143, 208). De vraag is echter, of door invoering van deze tuberculostatica na 1947 het percentage sputumconversies duidelijk is toegenomen. Deze vraag is moeilijk te beantwoorden, omdat een behandeling met geneesmiddelen bijvoorbeeld ook vrijwel altijd behandeling met bedrust impliceert. De zuivere betekenis van een behandeling met medicijnen is dus niet in getallen uit te drukken.

Door Snell (182) is een overzicht gegeven, waaruit wij inderdaad tot de conclusie zouden kunnen komen, dat het conversiepercentage is toegenomen (tabel 48).

Tabel 48
Percentage negatieven 3 maanden na ontslag
(volgens Snell).

Van de in 1938 ontslagen patienten was 17.0 % negatief.	
1940	15.3 %
1942	26.0 %
1948	29.0 %
1949	56.0 %
1950	63.0 %

Deze toename van het conversiepercentage, veroorzaakt door het geneesmiddelgebruik, kan dus de oorzaak zijn, dat de prognose verbetert. Een bevestiging van het vermoeden, dat door de invoering van deze geneesmiddelen de prognose verbetert, menen sommigen te verkrijgen door de sterftecijfers van patienten, die lijden aan open longtuberculose, uit diverse jaren met elkaar te vergelijken.

Inderdaad trad na 1947 ook een sterke mortaliteitsdaling van ongeveer 30% op (24, 125, 148, 182), waarvoor geen andere verklaring gevonden kon worden, dan het gaan gebruiken van de geneesmiddelen bij de behandeling van de longtuberculose.

Om weer terug te komen op de sputumconversie, hebben wij gezegd, dat zo mogelijk de kweken negatief moeten zijn, wil de prognose het meest gunstig worden, aangezien de sterfte van de directnegatief ontslagen patienten groter is dan van de kweeknegatief ontslagenen. Nu dient men bij de eis „kweeknegatief”, na een behandeling met tuberculostatica, aan enkele problemen te denken. In de eerste plaats kan een kweek negatief zijn, maar het directe onderzoek positief, bijvoorbeeld door het aanwezig zijn van geneesmiddelen in het opgegeven sputum, die zodoende ook in de voedingsbodem terecht komen (75).

Een ander punt, dat de aandacht verdient, is namelijk de bevinding van Griep (91) e.a., dat de kweekbaarheid van de bacteriën afneemt tijdens de behandeling met streptomycine, P.A.S. en I.N.H. Deze vertraging in de kweekbaarheid schijnt 3 - 4 maanden te duren. Ook bij onderzoekingen, die verricht zijn met gereseceerd longweefsel van met geneesmiddelen voorbehandelde patienten, is deze verminderde kweekbaarheid der bacteriën gevonden. De weefseluitstrijk was veel vaker positief dan de gelijktijdig ingezette weefselkweek (11, 22, 24,

38, 40, 41, 68, 82, 86). Voor de kliniek, maar ook voor de prognosebepaling, kan men uit deze bevindingen leren, dat men pas met een aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid een patient „kweeknegatief” mag verklaren, wanneer een serie vrij kort achter elkaar ingezette kweken negatief is, nadat de toediening van medicijnen minstens vier maanden daarvoor gestaakt is.

B. De aard van het proces

Ook de aard van het proces zal wellicht invloed uitoefenen op de resultaten, welke door een behandeling met geneesmiddelen kunnen worden bereikt. Aangezien steeds als een essentieel verschil beschouwd wordt, of een proces caverneus is of niet, willen wij hier onze aandacht aan schenken.

Wanneer een proces caverneus is, blijkt het bereiken van een sputumconversie moeilijker te zijn dan wanneer er geen caverne aanwezig is (102). Tevens is het enkele onderzoekers opgevallen, dat, wanneer het sputum wel negatief wordt, de caverne bij Röntgenologisch onderzoek, hoewel vaak kleiner geworden, toch nog aanwezig is (16, 112, 125, 170). Is in dergelijke gevallen dan toch gereseceerd, dan bleek soms bij microscopisch-bacteriologisch onderzoek, dat de caverne geëpitheliseerd was en geen bacteriën bevatte (201).

De lagere sputumconversie-cijfers worden veelal toegeschreven aan het feit, dat 1. er zeer veel bacteriën in de caverne aanwezig zijn, 2. dat de geneesmiddelen niet in voldoende concentratie in de cavernewand kunnen doordringen, maar ook omdat, misschien in combinatie met 1. en 2. bij caverneuze processen sneller resistentie tegen het geneesmiddel optreedt dan bij niet-caverneuze processen (20, 36, 39, 57, 102, 103, 113, 114, 186).

C. De gevoeligheid van de bacteriën

De toepassing van de tuberculostatica is gebonden aan twee grenzen, namelijk die van de toxisch-allergische reacties welke kunnen optreden en die van het resistent worden van de bacteriën. Over de resistentie thans iets meer.

Het ongevoelig worden van de bacteriën voor geneesmiddelen heeft vele bezwaren. Niet alleen bestaat de kans, dat de patient anderen besmet met resistente stammen,

maar ook wordt voor de patient het aantal behandelingsmogelijkheden met één verminderd, ja zelfs schijnen de resistente bacteriën voor de patient virulenter te kunnen worden (10). Resistent worden, wordt in de hand gewerkt door een langdurig gebruik van een bepaald middel. Een voorzichtigheidshalve toegepaste onderdosering, is daarentegen ook onjuist en kan een averechtse uitwerking hebben, namelijk een stimulering van de bacteriën (36, 100, 129, 223).

De meest doeltreffende medicatie blijkt een intermitterende behandeling te zijn (10, 34, 36, 100, 129, 223) waarbij gelijktijdig twee of meer geneesmiddelen toegediend worden. Dit laatste doet de kans op resistent worden afnemen en de sputumconversiecijfers verhogen (54, 143, 208, 209, 216). Evenwel is gebleken, dat, wanneer er reeds resistentie is opgetreden tegen één der middelen, na combinatie van dit middel met een ander, even snel resistentie optreedt tegen dit tweede middel, als ware dit alleen toegediend (129).

Is er eenmaal resistentie opgetreden, dan zou zij voor Streptomycine altijd constant zijn (38, 57, 147), voor I.N.H. veelal constant (147), vooral wanneer de bacteriën katalase-negatief zijn (145a), doch voor P.A.S. reversibel (57, 129).

III. *De actieve therapie*

Naast de behandeling met bedrust en geneesmiddelen, staan ons in vele gevallen actieve behandelingsmethoden ter beschikking om de open tuberculeuze longprocessen tot rust te brengen. Of een actieve therapie wenselijk en mogelijk is, moet voor iedere patient afzonderlijk worden gezien. De indicatie wordt door vele factoren bepaald, zoals door de algemene toestand van de patient, leeftijd en voorgeschiedenis, maar bovenal door de aard en de localisatie van het proces en de uitslagen van het bronchoscopisch en longfunctie-onderzoek.

Nu blijkt echter, dat er ook aan de zijde der longartsen, die de indicatie stellen, bepaalde verschillen in voorkeur zijn wat betreft een bepaalde behandeling. Deze verschillen zullen wel hoofdzakelijk berusten op de verschillende ervaringen, welke zij hebben opgedaan. Daarom leek het ons juist toe, na te gaan of er verschillen in de te bereiken resultaten zijn, wanneer de verschillende methoden van actieve therapie met elkaar vergeleken worden. Wij

zullen daarom eerst de collapstherapie, welke de oudste vorm van actieve therapie is, aan een nadere beschouwing onderwerpen, vervolgens de resectiebehandeling en tenslotte enige aandacht schenken aan de „open caverne-behandeling”.

Alleen dienen wij te bedenken, dat veel van wat nu gaat volgen min of meer historie geworden is, in ieder geval voor ons land. Toch mogen wij niet nalaten een literatuuroverzicht te geven, omdat vele van de nu te bespreken behandelingsmethoden nog up-to-date waren in de eerste jaren van de periode 1940 - 1955, waarop ons onderzoek betrekking heeft.

A. Collapsbehandeling

Omstreeks de overgang van de 19de en de 20ste eeuw is deze behandelingsmethode tot ontwikkeling gekomen. In 1885 werd de eerste thoracoplastiek verricht door de Cérenville, waarna in 1891 door Tuffier de extra-pleurale pneumolysis werd beschreven. In deze tijd kwam ook de intrapleurale-pneumothorax in zwang, welke gevolgd werd door de Phrenico-exairese en Phrenicoclasie, die in 1911 door alcoholisatie voor het eerst werd verricht door Stuertz. Het aanleggen van een pneumoperitoneum is van latere datum en in 1933 ingevoerd door Banyai. In de jaren 1930 - 1940 werden deze collapsbehandelingen in Nederland in het behandelingsschema opgenomen.

De *Phrenicus-exairese* wordt als zelfstandige ingreep bijna niet meer toegepast, nog wel in aansluiting aan een totale plastiek of een pneumonectomie, om zodoende een overrekking van de andere long tegen te gaan. Nadere gegevens over de phrenico-exairese staan daarom praktisch niet meer ter beschikking, daarom laten wij dit verder rusten.

Een *pneumothorax-behandeling* werd vroeger veel meer toegepast. Zowel de intra- als de extra-pleurale pneumothoraxbehandeling hadden ieder een eigen indicatiegebied. Was vroeger het aantal pleura-complicaties (exsudaat- en empyeemvorming) na een pneumothoraxbehandeling nogal groot, sedert de invoering van de chemotherapie blijkt dit aanzienlijk te zijn verminderd (202). Wat de

prognose van de met een pneumothorax behandelde patienten betreft, hierover zijn talrijke studies verschenen, maar de moeilijkheid blijkt steeds te zijn om een vergelijkbare groep van patienten te hebben, welke op conservatieve wijze behandeld werd. Onderzoekers, die het gelukte twee dergelijke groepen te vinden, namen waar, dat de pneumothoraxbehandeling betere resultaten gaf (6, 7, 14, 95, 106, 116, 150, 194, 195).

Bij de pneumothoraxgroep vonden zij niet alleen een hoger sputumconversiepercentage, maar ook een lagere mortaliteit dan bij de met conservatieve therapie behandelde patienten. Enkele van de aangehaalde auteurs zagen echter, dat na een observatietijd van 3 - 5 jaar, de prognostische verschillen tussen beide groepen vrijwel niet meer bestonden. De patienten met de meest ernstige processen waren in die jaren namelijk overleden (14, 105, 106).

Voor al bij de patienten met caverneuze processen kwam het voordeel van de pneumothoraxbehandeling duidelijk naar voren, bij de niet-caverneuze processen was het voordeel veel geringer (95, 106, 194). Een verklaring hiervoor is wellicht, dat men voor de caverneuze processen meer behoefte heeft aan een vorm van actieve therapie, omdat deze processen op een behandeling met bedrust alleen in mindere mate reageren dan de niet caverneuze processen. Baart de la Faille onderzocht het verschil in overleving van patienten met caverneuze processen (grote en kleine cavernen) uit de jaren 1922-1925, toen er nog geen collaps therapie bestond, met patienten uit de jaren 1930-1933, welke wel een collapsbehandeling hadden ondergaan. De processen van de patienten uit beide groepen waren gelijkwaardig. Zijn bevindingen zijn neergelegd in tabel 49.

Tabel 49
4 jaar na ontslag in leven
(volgens Baart de la Faille).

	1922-1925	1930-1933
Kleine caverne	67	75
Grote caverne	39	61

Inderdaad blijken de overlevingspercentages in de tweede

jaargroep (met collaps) hoger te zijn dan in de eerste jaargroep (patienten zonder collaps therapie).

Een modern onderzoek is dat van Steinlin (189), die een overzicht geeft van een groep patienten, die behandeld is met bedrust en medicijnen, en deze vergelijkt met een groep, welke een collapsbehandeling heeft ondergaan. Beide groepen hadden caverneuze processen (tabel 50).

Tabel 50
Uitskomsten bij al of niet met collaps behandelden
(volgens Steinlin).

% van het aantal negatief ontslagen patienten:	geen collaps		wel collaps	
	kleine caverne	grote caverne	kleine caverne	grote caverne
gezezen gebleven	60	47	77	54
recidief gezezen	34	28	18	23.5
niet gezezen of overleden	6	25	5	22.4

Nu blijkt er geen prognostisch verschil te bestaan tussen de wel en niet actief behandelde patienten, dit dus in tegenstelling tot de mededeling van Baart de la Faille. Weliswaar heeft Steinlin de beschikking gehad over tuberculostatica. Was dit niet het geval geweest, dan had wellicht de niet met collaps behandelde groep wel slechtere resultatencijfers laten zien dan nu het geval is.

De derde vorm van collaps therapie is de *Thoracoplastiek*. Door deze behandeling kon men in 60-80% der gevallen caverne sluiting, en conversie van het sputum bereiken (56, 73, 99, 105, 118, 124, 159, 161, 165), welke resultaten nog beter schijnen te worden, indien tevens chemotherapeutica worden toegediend (161, 204). De invoering van de tuberculostatica heeft ook geleid tot een opvoering van het aantal verrichte plastieken. Want achtte men vroeger bij een oudere patient een plastiek een te gevaarlijke ingreep en behandelde men liever met een pneumothorax, door het ter beschikking komen van de tuberculostatica veranderde dit (157). Nu is gebleken, dat de resultaten, die door de plastiek bereikt worden, onafhankelijk zijn van de leeftijd van de patient, maar wel afhangen van de uitslag van het sputum onderzoek vóór de operatie. Zijn de kweken vóór de operatie negatief, dan zijn de resultaten beter dan wanneer zij positief zijn (118, 124, 161).

Door een lange nakuur bleek het percentage negatieve kweken sterk toe te nemen (56, 76, 161), hetgeen prognostisch, zoals wij gezien hebben, zeer gunstig is.

Na vergelijkende studie menen sommigen, dat de prognose van de met een plastiek behandelde patienten beter is dan van de met een pneumothorax behandelenden. Toch prefereerde Bronkhorst (33) de extrapleurale pneumothorax (E. P.) boven de plastiek, omdat bij de E. P. het ademfunctieverlies geringer was en de sputumconversie groter (85-90%), maar ook omdat de E. P. een reversibele ingreep was en minder multilerend dan de plastiek.

Wat de mortaliteitscijfers betreft, hebben wij alleen bij Seip (179) een vergelijkend onderzoek tussen E. P. en plastiekbehandeling kunnen vinden. Hij komt evenals Berg (14) tot de conclusie, dat de mortaliteit bij de E. P. patienten iets lager ligt dan bij de plastiekpatienten.

Vele auteurs hebben de invloed van de collapstherapie op de prognose van de longtuberculose bestudeerd en hun bevindingen weergegeven, deze vergelijkend met andere behandelingsmethoden.

Alleen hebben zij de collapstherapie in zijn geheel genomen en niet gedifferentieerd naar pneumothorax, plastiek enz. Zij vinden, dat alleen de omslag van het sputum van positief naar negatief van belang is voor de overleving en de recidiefkans. De wijze waarop dit bereikt wordt (conservatief of collapsbehandeling), schijnt er minder toe te doen (6, 132, 174, 189).

De prognostische betekenis van de collapsbehandeling schrijven zij dan ook voornamelijk toe aan de grotere sputum-omslag-frequentie, die door de collapsbehandeling bereikt wordt in vergelijking met de conservatieve behandeling (7, 132, 174).

Nu hebben wij in een der vorige hoofdstukken gezien, dat de prognose van een patient beter is wanneer hij kweeknegatief is, dan wanneer hij directnegatief is. Omdat hierboven alleen de omslag van directpositief naar directnegatief is beschreven, leek het ons nuttig om te zien of er ook studies verschenen zijn over kweeknegatief ontslagenen na een collapsbehandeling. Inderdaad bleek dit het geval te zijn (76, 144, 154) en zo lazen wij, dat er nog vrij veel directnegatieve, doch kweekpositieve patienten overblijven. Bij één andere auteur lazen wij, dat na een plastiek in 90% der gevallen de conversie ook gevolgd wordt door een kweekomslag (165), dus een vrij hoog percentage.

Door de verhoging van de sputumconversiepercentages na de invoering van de collapsbehandeling is het te verwachten, dat de sterfte aan open longtuberculose zal gaan dalen. De meeste auteurs nemen deze daling dan ook waar, doch het verschil met de sterfte na conservatieve behandeling schijnt alleen in de eerste vijf observatiejaren op te vallen (3, 4, 14). De cijfers van de verschillende collapsbehandelingen blijken elkaar praktisch niet te ontlopen.

Tabel 51
Percentages van de actief behandelde patienten lijdende
aan actieve longtuberculose (N.S.V.)

	I. P.	E. P.	Phrenicus/ Pneumoperit.	Plastiek	Drainage	Resectie
1946	63.0	13.0	8.0	5.0	3.0	-
1947	60.0	13.0	7.0	4.0	1.0	-
1948	55.0	13.0	4.0	6.0	1.3	0.5
1949	44.0	13.0	4.0	7.0	1.0	4.0
1950	34.0	13.0	3.0	5.0	1.0	18.0
1951	22.6	7.0	2.0	3.0	0.2	46.0
1952	13.5	3.4	0.8	2.0	1.0	65.4
1953	8.0	1.4	0.8	0.9	0.5	75.1
1954	5.0	1.0	1.0	2.0	1.0	80.0

N.B. De resterende percentages zijn combinaties van I.P. en E.P.,
Phrenicus en plastiek.

Het verschijnsel van het verminderen van het aantal collapsbehandelingen ten gunste van de resecties (tabel 51) zal, niet in de eerste plaats door een verschil in te bereiken percentages sputumconversies, verklaard mogen worden.

Echter zeer waarschijnlijk ook, omdat de collapsbehandeling een veel groter verlies aan ademfunctie nalaat dan dit na de resectie het geval is (64, 66, 105, 109, 110) en de collapsbehandeling, vooral de plastiek, een weinig elegante behandelingsmethode is.

B. Resectietherapie

"Our great hope in the beginning of the chemotherapeutic and antibiotal era was, that especially within the group of recent lesions, where adequate chemotherapy and antibiotal treatment was instituted, we would be able to arrest the disease by conservative treatment alone. This has not been fulfilled" — "Crafoord"

Reeds in 1881 poogde Block bij een patient in één tempo uit beide longen een gedeelte te extirperen, maar de

afloop was letaal. Lowson komt de eer toe, in 1893, de eerste geslaagde resectie te hebben verricht. Sir W. Mc. Ewen deed in 1895 een pneumonectomie met goed resultaat (132a). Pas na de invoering van chemotherapie en moderne narcose nam de resectietherapie haar grote vlucht, omdat het aantal complicaties afnam en de mortaliteit daalde (153, 158).

De bedoeling van de resectietherapie was en is, om te trachten, door verwijdering van het zieke longgedeelte, de bron van het positieve sputum te elimineren, om zodoende uitzaaiing en reactivering van het proces, maar ook besmetting van anderen, te voorkomen.

Evenwel is de longtuberculose geen ziekte, die beperkt blijft tot dat éne Röntgenologisch zichtbare proces, maar het is een gegeneraliseerde ziekte. Daarom mag men de patient niet als genezen beschouwen direct na de operatie, maar dient een kuur, ondersteund door medicamenten, te volgen. Ook mag men niet altijd verwachten, dat het aanvankelijk positieve sputum na de resectie negatief moet zijn geworden. Gelukkig is dit bij 75-90% der patienten wel het geval (5a, 19, 23, 28, 42, 64, 79, 86, 132a, 145, 153, 155, 159, 176, 178) en mocht door resthaardjes het sputum (of de kweken) nog positief gehouden worden, dan verandert dit veelal door de postoperatieve kuur, ondersteund door de toediening van geneesmiddelen.

De kans op negatief worden van het sputum na de resectiebehandeling wordt in hoge mate bepaald door de aard van het te opereren proces. Hoe ernstiger het proces is, des te hoger is het percentage dat positief blijft. Na resectie van tuberculomen en primaire processen, is het conversiepercentage het hoogste (ong. 83%). De laagste percentages vindt men na resectie van caverneuze processen (56%) (5a, 110a, 132a).

Van Assen verklaart dit als volgt: „de caverne, welke door conservatief-medicamenteuze therapie en veelal ook door collapsbehandeling niet geneest, blijkt duidelijk een uiting te zijn van een ongunstige relatie gastheer - bacterie”.

Een vergelijking tussen de resultaten, die bereikt zijn door een curatieve resp. „palliatieve” operatie, laat zien, dat de curatieve behandeling, vooral wanneer zij vroeg ingesteld wordt, de beste resultaten geeft (19, 178). De patienten, die na de operatie positief sputum houden, behoren bijna allen tot de palliatief geopereerden (19, 178), het aantal positieven schijnt evenwel niet toe te nemen met de tijd die verstreken is na de operatie (178).

De mortaliteit na een resectiebehandeling is te verdeelen in primaire mortaliteit (binnen 6 weken) en de late mortaliteit. Gemiddeld is de primaire mortaliteit 50% van de totale mortaliteit. De mortaliteit is afhankelijk van de ernst van het gereseceerde proces, en in verband daarmee met de aard van de operatie (segment-, kwab- of longresectie) (o. a. 5a, 110a, 132a). Hoe ernstiger het proces, en hoe groter het te verwijderen longgedeelte is, des te hoger is de mortaliteit.

Primaire mortaliteit vlg. Hirdes (110a):

segmentresectie	0%	} gemiddeld 2.5%
kwabresectie	2.2%	
longresectie	5.5%	

Primaire mortaliteit vlg. van Assen (5a):

tuberculomen	0%
cavernen	ong. 3%
destroyed lung	ong. 6%

Ook de leeftijd van de patient speelt een rol. De ouderen hebben een hogere mortaliteit dan de jongere operatiepatienten (110a).

Dijkstra (63) deed een na-onderzoek bij uit het sanatorium ontslagen patienten, waarvan de laatste 10 kweken negatief waren. Hij ging na, hoe deze resultaten bereikt waren, nadat hij de patienten ingedeeld had in drie groepen, elk met processen van verschillende aard. Bovenaan stonden de resecties, gevolgd door de conservatieve en de collapsstherapie, die in zijn onderzoek aequivalent bleken te zijn wat betreft de behandelingsresultaten. Dijkstra vindt, dat de bereikte resultaten onafhankelijk zijn van de ernst van het proces, dat gereseceerd is en geeft gelijke uitkomsten bij de induratieve en bij de caverneuze processen.

Dat vooral voor caverneuze processen de prognose aanzienlijk verbeterd is na het mogelijk worden van een resectiebehandeling, vinden wij o. a. beschreven door Rauch (164), Stegerhoek (187) en Steinlin (189, 190).

Aan het einde van dit over de resecties handelende gedeelte, mogen wij niet nalaten het probleem te bespreken van de gevallen, waarbij de patient zo nu en dan positieve kweken heeft, en wel, omdat sommigen het noodzakelijk vinden voor een goede prognose van deze patienten, dat de kweken negatief worden. Hiermede kunnen wij, gezien de verhandelingen in hoofdstuk III, geheel instemmen.

Zij trachten dit doel in vele gevallen te bereiken door het procesje, dat af en toe positieve kweken produceert, te reseceren (64, 131, 145).

Toerning (202) is het daarmee niet eens: „An occasional positive culture per se is not an indication for operation. It is regrettable that Social difficulties often dictate an active and dangerous treatment of a symptomless patient, whose only sign of disease is an intermittently positive culture. Such a patient is only a very slight danger to society.”

Over dit „een gering gevaar voor de maatschappij vormen” zijn de meningen echter verdeeld. Velen beschouwen een patient met alleen positieve maagkweken niet besmettelijk, mits er geen activiteitsverschijnselen of banale infecties aanwezig zijn (26, 97, 108, 213).

Anderen beschouwen een patient met positieve maagkweken even besmettelijk als een patient met directpositief sputum (69, 93).

Het lijkt ons echter uit het oogpunt van tuberculosebestrijding de meest veilige weg, om aan te nemen, dat alle tuberculose patienten potentieel besmettelijk zijn. Vanzelfsprekend zal de mate van besmettelijkheid afhangen van het aantal bacteriën, dat uitgescheiden wordt. Met andere woorden, iemand met sterk positief sputum zal een groter besmettingsgevaar opleveren dan iemand, die maar sporadisch bacteriën opgeeft, welke alleen door kweekproeven aantoonbaar zijn.

Een tweede factor van betekenis lijkt ons te zijn, of de patient al dan niet hoest. Iemand die hoest zal, ook al scheidt hij weinig bacteriën af, gevaarlijker zijn dan iemand die niet hoest, doch meer bacteriën in het sputum heeft.

Gaan wij nu terug naar de uitspraak van Toerning. Indien wij het gevaar van besmetting der omgeving door de paucibacillaire patienten even buiten beschouwing laten, dan blijft het gevaar voor de patient zelf. Zoals wij in Hoofdstuk XIV zullen zien, is de recidiefkans voor deze patienten hoger dan voor hen die met negatieve kweken uit de behandeling worden ontslagen. Wij kunnen het dus niet geheel met Toerning eens zijn. In daarvoor in aanmerking komende gevallen lijkt ons een resectiebehandeling op zijn plaats, ter bescherming van de patient tegen een vergrote recidiefkans, en van zijn omgeving tegen een mogelijke besmetting.

C. De open caverne-behandeling

Omdat deze vorm van actieve therapie geheel op zichzelf staat, hebben wij er een afzonderlijke plaats voor moeten reserveren.

Van de open cavernebehandeling bestaan vele varianten, t.w. de cavernedrainage volgens Monaldi, Maurer, Eloesser; en de speleotomie.

Deze methoden zijn een directe aanval van buiten af op de niet tot sluiting neigende caverne. Zij worden veelal toegepast, wanneer de algemene toestand van de patient geen andere behandeling toelaat.

Zij hadden het voordeel, dat de ademfunctie van de patient bijna niet veranderde, maar dit voordeel verviel, sedert men in latere jaren aanried om een plastiek te laten volgen (17, 18, 127).

Na de behandeling zou het sputum in 40-70% der gevallen negatief worden en in hoeveelheid afnemen, evenwel blijkt het wondsecreet lang positief te blijven (206).

EIGEN ONDERZOEK OVER DE INVLOED VAN DE BEHANDELING OP DE PROGNOSE VAN DE OPEN LONGTUBERCULOSE

Zoals in het literatuur-overzicht is weergegeven, staan ons verschillende behandelingsmethoden ten dienste.

Hoewel deze methoden steeds gecombineerd toegepast worden, willen wij toch trachten van elk van hen de waarde te bepalen, welke zij voor de prognose van de patient hebben.

Daartoe hebben wij allereerst nagegaan, hoeveel procent van de patienten in een sanatorium behandeld is, hoeveel er thuis of in een ziekenhuis verpleegd werden, en hoe lang de kuur geduurd heeft. Deze gegevens zijn gegroepeerd naar geslacht, gehuwd of ongehuwd zijn, of de patient kwam uit de stad of van het platteland, en of er in de familie tuberculose voorkomt of niet (tabel 52). Wat deze onderverdelingen betreft, de cijfers hiervan worden beschreven in de hierna volgende hoofdstukken, om het geheel overzichtelijker te houden.

Tabel 52
Kuurplaats en kuurduur, in verband met diverse factoren.

	Sanatorium						Ziekenhuis						Niet of Thuis						Sanatorium				Ziekenhuis				Niet of Thuis			
	2-6 mnd		6-12 mnd		> 12 mnd		2-6 mnd		6-12 mnd		> 12 mnd		2-6 mnd		6-12 mnd		> 12 mnd													
	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%		
Gehuwd Ongehuwd	17 15	6 4	103 97	36 25	165 282	58 71	20 5	35 19	12 7	20 26	26 15	45 55	43 29	27 33	53 31	34 34	62 29	39 33	285 394	56.9 77.3	58 27	11.6 5.2	158 89	31.5 17.5						
	26 6	6 2	139 61	30 28	295 152	64 70	20 5	30 26	15 4	23 21	31 10	47 53	41 31	28 31	61 23	41 24	45 45	219 65.0	19 5.7	99 29.3										
Mannen Vrouwen	18 14	4 5	137 63	34 23	251 196	62 72	15 10	31 28	9 10	18 28	25 16	44 45	25 25	42 41	29 35	39 34	406 273	67.7 66.4	49 36	8.1 8.8	145 102	24.2 24.8								
	11 21	4 5	82 118	30 29	180 267	66 66	12 13	36 25	7 12	22 23	14 27	42 52	26 46	28 30	34 52	36 55	38 46	273 406	68.2 66.5	33 52	8.6 8.6	94 153	23.2 25.0							

Sanatorium-, ziekenhuis-, thuisverpleging

Wanneer wij van ons materiaal, ingedeeld naar de lesions, nagaan hoe de verdeling was over bovengenoemde drie behandelingsplaatsen, dan krijgen wij tabel 53.

Tabel 53
Aard van het proces en plaats van behandeling.

1940-1955	Sanatorium		Ziekenhuis		Niet/Thuis	
	a	%	a	%	a	%
Min. lesions	127	73	6	3	42	24
Mod. adv. lesions	409	71	36	7	128	22
Far adv. lesions	143	54	42	16	78	30
Totaal	679	67	84	8	248	25

Wij zien, dat van de minimal lesions en mod. adv. lesions ruim 70% in een sanatorium is behandeld en $\pm 20\%$ thuis blijft. Van de far adv. lesions blijft 30% thuis, en iets meer dan van de andere lesions worden in een ziekenhuis (allen zonder erkende tuberculose-afdeling) behandeld.

Hoe uitgebreider dus het proces, des te lager is het percentage van de in een sanatorium opgenomen patienten, en des te hoger het percentage thuishkurenden.

Nu interesseert het ons, om per lesion te weten of er een verschil in prognose is tussen de betreffende patienten uit de diverse behandelingsplaatsen.

Daartoe is in tabel 54 de sterfte per lesion weergegeven, binnen drie jaar na het stellen van de diagnose.

Wij zien nu, dat voor elke lesion de sterfte gelijk is, of de patient thuis verpleegd is of in een ziekenhuis is behandeld. *Van de sanatoriumpatienten echter is de sterfte aanzienlijk lager.*

Wat de minimal-lesions betreft, is dit verschil niet aanwezig, daar zij een sterfte van 0-1% hebben in de eerste drie jaren. Op de in de loop der jaren dalende mortaliteit, komen wij nader terug.

Lengte van de kuur

Omdat de ene patient veel langer kuurt dan de andere, willen wij ook nagaan, hoe in deze de verhoudingen liggen, en zien of er een correlatie is tussen kuurduur en

dan een jaar. Voor de mod. adv. lesions en voor de far adv. lesions bedragen deze cijfers resp. 68% en 76%. Bij de thuiskuurders liggen deze cijfers veel lager, nl. 23%, 42% en 40%.

De gemiddelde kuurduur is dus langer naarmate het proces uitgebreider is; maar ze is van de thuis-kuren veel korter dan van de sanatoriumpatienten.

Alvorens na te gaan hoe het nu met de sterftecijfers ligt in verband met de kuurduur, dient ter verduidelijking het volgende opgemerkt te worden.

Wij zagen reeds, dat van de sanatoriumpatienten de sterfte lager was dan van de thuiskuurders; eveneens dat van deze laatsten de kuur gemiddeld korter was, maar ook dat de uitgebreidheid van het proces de kuurduur beïnvloedt.

Om nu in verband met de bepaling van de correlatie tussen kuurduur en sterftecijfers, een zo zuiver mogelijk beeld te verkrijgen en toch al deze op elkaar inwerkende factoren tot gelding te laten komen, werden deze factoren afzonderlijk uitgezet tegen de kuurduur (tabel 56).

Vervolgens werden de sterftecijfers van de negatief ontslagen patienten bepaald, omdat, zoals wij gezien hebben, de bacteriologische uitslag aan het einde van de behandeling van groot belang is voor de prognose.

Als tegenhanger is de groep van patienten genomen, die positief ontslagen of positief overleden is, tijdens de eerste kuur.

Allereerst dienen wij de frequentiepercentages te beschouwen, die ons vertellen hoeveel patienten er negatief, resp. positief ontslagen zijn, of positief overleden. Dan zien wij, dat, ongeacht de kuurduur, per lesion meer patienten negatief ontslagen worden na een sanatoriumkuur dan na een thuiskuur, doch tevens, dat zowel van de sanatorium- als van de thuisblijvende patienten het percentage, dat negatief ontslagen wordt, toeneemt, naarmate de kuur langer duurt.

Voor de groep „positief ontslagen resp. positief overleden patienten tijdens de eerste kuur” geldt het omgekeerde. Hiervan zijn de percentages bij de thuiskuurders hoger dan van de sanatoriumpatienten. Evenwel blijken hier de percentages af te nemen met een langer worden van de kuurduur.

Dat, naarmate het proces uitgebreider is, het percentage negatief ontslagenen afneemt en het percentage positief ontslagenen toeneemt, wisten wij reeds. Aangezien

Tabel 56

Mortaliteit binnen drie jaar na diagnose, van in het Sanatorium of Thuis verpleegde patienten, al naar de uitgebreidheid van het proces bij diagnose, en het sputum bij ontslag.

Kuurduur			2-6 maanden						6-12 maanden						meer dan 12 maanden					
Sputum bij ontslag			Pos. ontslagen Pos. overleden 1e kuur			Neg. ontsl.			Pos. ontsl. Pos. overl. 1e kuur			Neg. ontsl.			Pos. ontsl. Pos. overl. 1e kuur			Neg. ontsl.		
Lesion	Plaats van beh.	Jaar van diagnose	daarv. overl.			daarv. overl.			daarv. overl.			daarv. overl.			daarv. overl.			daarv. overl.		
			a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%
Min. lesions	Sanat.	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		II	-	-	-	2	100	-	1	4	100	24	96	-	2	6	-	33	94	-
		III	-	-	-	5	100	-	1	3	100	33	97	-	2	5	-	43	95	-
Mod adv. lesions	Thuis	I	-	-	-	3	100	-	1	25	-	3	75	-	1	17	-	5	83	-
		II	1	15	-	6	85	-	-	-	-	-	9	100	-	-	-	1	100	-
		III	1	10	-	9	90	-	1	8	-	12	92	-	1	14	-	6	86	-
Far adv. lesions	Sanat.	I	1	17	-	5	83	-	8	16	7	88	43	84	1	2	12	14	4	33
		II	1	20	1	100	4	80	-	4	8	2	50	46	92	-	9	6	1	11
		III	2	18	1	50	9	82	-	12	12	9	75	89	88	1	21	9	5	24
Far adv. lesions	Thuis	I	5	50	5	100	5	50	-	6	27	8	100	22	73	-	10	42	8	80
		II	3	50	3	100	3	50	-	1	5	1	100	19	95	-	3	13	-	20
		III	8	50	8	100	8	50	-	9	18	9	100	41	82	-	13	18	8	62
Far adv. lesions	Sanat.	I	3	100	3	100	-	-	-	9	70	7	78	4	30	-	15	30	8	53
		II	3	100	3	100	-	-	-	3	21	2	67	11	79	-	8	15	3	37
		III	6	100	6	100	-	-	-	12	44	9	75	15	56	-	23	23	11	48
Far adv. lesions	Thuis	I	25	96	25	100	1	4	-	10	91	10	100	1	9	-	15	83	11	73
		II	4	100	4	100	-	-	-	3	75	3	100	1	25	-	10	71	5	50
		III	29	97	29	100	1	3	-	13	87	13	100	2	13	-	25	78	16	64

N.B. I = 1940 t/m 1946; II = 1947 t/m 1952; III = 1940 t/m 1952.

voornoemde bevindingen voor alle lesions gelden, kunnen wij tabel 56 vereenvoudigen, en krijgen dan de gegevens zoals die vermeld zijn in tabel 57.

Tabel 57
Mortaliteit binnen drie jaar na diagnose, van Sanatorium- en thuis-kuurders, i. v. m. uitgebreidheid van het proces en sputum bij ontslag.

Kuurduur			2-6 maanden								6-12 maanden							
			Pos. ontsl. of Pos. overl. 1e kuur				Neg. ontsl.				Pos. ontsl. of Pos. overl. 1e kuur				Neg. ontsl.			
			Totaal aantal pat		daarv. overl.		daarv. overl.		daarv. overl.		daarv. overl.		daarv. overl.		daarv. overl.			
			a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%		
Sanat.	1940 t/m 1946	228	4	36	3	75	7	64	-	-	17	23	14	82	56	77	1	2
	1947 t/m 1952	341	4	36	4	100	7	64	-	-	8	9	5	63	81	91	-	-
	1940 t/m 1952	569	8	36	7	88	14	64	-	-	25	15	19	76	137	85	1	0,7
Niet of Thuis	1940 t/m 1946	132	30	77	30	100	9	23	-	-	19	42	18	95	26	58	-	-
	1947 t/m 1952	88	8	47	7	88	9	53	-	-	4	12	4	100	29	88	-	-
	1940 t/m 1952	220	38	68	37	97	18	32	-	-	23	29	22	96	55	71	-	-
Min. lesions		114	1	7	-	-	14	93	-	-	2	4	1	50	45	96	-	-
Mod. adv. lesions		463	10	37	9	90	17	63	-	-	21	14	16	86	130	86	1	0,8
Far adv. lesions		212	35	97	35	100	1	3	-	-	25	60	22	88	17	40	-	-

Kuurduur		langer dan 12 maanden								totaal								Griep			
		Pos. ontsl. of Pos. overl. 1e kuur				Neg. ontsl.				Pos. ontsl. of Pos. overl. 1e kuur				Neg. ontsl.				Pos. ontsl.		Neg. ontsl.	
		daarv. overl.				daarv. overl.				daarv. overl.				daarv. overl.							
		a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%		
Sanat.	1940 t/m 1946	27	19	12	44	117	81	2	2	48	21	29	60,4	180	79	3	1,7				
	1947 t/m 1952	16	8	4	21	222	92	1	0,5	31	9	13	41,9	310	91	1	0,3				
	1940 t/m 1952	46	12	16	35	339	58	3	1	79	14	42	53,2	490	56	4	0,8	38	80		
Niet Thuis	1940 t/m 1946	26	54	19	73	22	46	-	-	75	57	67	59,3	57	43	-	-				
	1947 t/m 1952	13	34	5	39	25	66	-	-	25	26	16	64,0	63	72	-	-				
	1940 t/m 1952	39	45	24	62	47	55	-	-	100	45	83	83,0	120	55	-	-				
Min. lesions		3	6	-	-	49	84	-	-	6	6	1	16,7	108	94	-	-				
Mod. adv. lesions		34	12	13	38	251	88	2	0,7	65	14	40	61,5	398	86	3	1,0				
Far adv. lesions		48	36	27	56	86	64	1	1,2	108	51	54	77,8	104	49	1	1,0				

Gaan wij nu onze aandacht schenken aan de sterftecijfers in verband met de kuurduur. Dan zien wij, dat van de negatief ontslagen patienten de sterfte aan t.b.c. bijna nihil is; zowel bij een korte als een lange kuur, en zowel na een thuiskuur als na een sanatoriumkuur.

Bij de groep positief-ontslagen resp. positief overleden patienten is meer waar te nemen. Het is opvallend, dat van deze groep het percentage, dat overleden is tijdens de eerste kuur, of binnen drie jaar na het stellen

van de diagnose, aanzienlijk afneemt, naarmate de kuur langer duurt. Dit blijkt het geval te zijn, ongeacht de kuurplaats en de uitgebreidheid van het proces.

Samenvattend mogen wij dus zeggen, dat de sanatoriumbehandeling de beste resultaten geeft, en wel hoofdzakelijk, omdat dan het percentage, dat negatief ontslagen wordt, het grootste is. Dit blijkt eveneens bereikt te worden door een lange kuur.

Gaan wij nu nog even terug naar tabel 54, dan zien wij, dat ongeacht de lesion en ongeacht de kuurplaats, de sterfte van de patienten uit de jaren 1947-1953 lager is dan van hen uit de jaren 1940-1947. De oorzaak hiervan is, dat in de latere jaren het percentage negatief ontslagen patienten is toegenomen, zowel bij de korte als bij de lange kuren, zoals uit tabel 57 is af te lezen. In overeenstemming hiermee is in de loop der jaren een afname te bespeuren van de groep positief ontslagenen resp. positief overledenen tijdens de eerste kuur. Alleen wat de far advanced lesions betreft, welke in een ziekenhuis zijn behandeld, is in de tweede jaargroep de sterfte hoger geworden (tabel 54). Misschien is dit zo te verklaren, dat patienten met deze uitgebreide processen na 1947 in een ziekenhuis werden opgenomen om geopereerd te worden, daar de operatiekansen na dit jaar zoveel beter werden door de invoering van de chemotherapie enz. maar juist door hun uitgebreide processen een hogere operatiemortaliteit hadden?

Hebben wij nu gezien, dat door een sanatoriumbehandeling het percentage negatief ontslagenen stijgt, wij wilden ook een antwoord trachten te krijgen op de vraag, of de sanatoriumpatienten misschien sneller negatief werden dan de in een ziekenhuis of thuis verpleegde patienten. Daartoe bepaalden wij het interval tussen het tijdstip van de diagnose en dat van het direct- of kweeknegatief worden en blijven.

De gegevens zijn verzameld in tabel 58, waarbij geen onderscheid in lesions is gemaakt, maar in sputumuitslag bij diagnose (direct- of kweekpositief).

Dit is gedaan, opdat wij niet met al te kleine getallen behoeften te werken. Omdat van de patienten met „far advanced lesions” er meer thuis kuren dan van die met andere „lesions”, zou nu de indruk verkregen kunnen worden, dat van de thuiskurenden met directpositief spu-

Tabel 58
Tijdsduur van negatief worden van het sputum i. v. m. de plaats van behandeling
en de sputumstatus bij diagnose.

Plaats van beh.	Sanatorium						Ziekenhuis						Niet of Thuis					
	Direct +			Kweek +			Direct +			Kweek +			Direct +			Kweek +		
Sputum bij diagn.	a	%	cum%	a	%	cum%	a	%	cum%	a	%	cum%	a	%	cum%	a	%	cum%
Sput. neg. (dir./kw.)	56	12.1	-	88	40.4	-	6	8.1	-	3	30	-	26	13.4	-	23	42.6	-
Binnen 4 maanden	94	20.4	32.5	46	21.1	61.5	9	12.2	20.3	1	10	40	21	10.8	24.2	12	22.2	64.8
Tussen 4 en 8 mnd	101	21.9	54.4	52	23.9	85.4	9	12.2	32.5	4	40	80	29	15.0	39.2	5	9.3	74.1
Tussen 8 en 12 mnd	89	19.2	73.6	21	9.6	95.0	3	4.1	36.6	1	10	90	11	5.7	44.9	-	-	74.1
Tussen 1 en 2 jaar	23	5.0	78.6	3	1.4	96.4	-	-	36.6	-	-	90	3	1.5	46.4	-	-	74.1
Tussen 2 en 3 jaar	11	2.4	81.0	1	0.5	96.4	2	2.7	39.3	-	-	90	5	2.6	49.0	-	-	74.1
Tussen 3 en 4 jaar	12	2.6	83.6	1	0.5	97.4	1	1.4	40.7	-	-	90	1	0.5	49.5	1	1.9	76.0
Na meer dan 4 jaar																		
Niet negatief na de eerste behandeling	75	16.4		6	2.6		44	59.3		1	10		98	50.5		13	24.0	
Totaal	461	100.0		218	100.0		74	100.0		10	100		194	100.0		54	100.0	
Nog in San. Pos.	9			11			1			-			-			1		
Nog thuis en Pos.	3			-			1			-			3			2		

tum (een eigenschap van bijna alle far advanced lesions) er minder negatief ontslagen zullen worden, omdat er zoveel ernstige processen toe behoren. Echter wat betreft de kweekpositieven bij opname, dit zijn dus ongeveer gelijke aantallen met min. en mod. advanced lesions, hiervan is gelijkelijk ongeveer 75% in het sanatorium opgenomen. Deze zijn beter te vergelijken en van hen zegt een eventueel verschil in resultaten tussen de „kuurplaatsen” ons meer.

Wij zien nu dat van de thuis- of in een ziekenhuis verpleegde patienten, het sputum na verpleging van één jaar bijna niet meer negatief wordt; er is nog slechts een stijging van enkele procenten.

Bij de sanatoriumpatienten daarentegen zien wij nog een toename van het percentage negatieven na één jaar met 20-30%.

Wij mogen dus aannemen, dat in zeer vele gevallen de kuur, die langer dan 12 maanden wordt voortgezet, nog in een tamelijk groot percentage der gevallen succes zal boeken.

Van de sanatoriumpatienten is na 4 jaar 86% negatief geworden, van de ziekenhuispatienten 45%, en van de thuishkurenden 54%.

Vergelijken wij alleen de patienten, die bij de diagnose kweekpositief waren, dan is bij de sanatoriumpatienten na 4 jaar 97% negatief geworden, bij de ziekenhuispatienten 90%, en bij de niet- en thuishkurenden 74%. Door de sanatoriumbehandeling worden dus niet alleen méér patienten met negatief sputum ontslagen, maar ook zien wij, dat dit veel sneller plaats heeft. De vermelde patienten – nog thuis of in een sanatorium met positief sputum – zijn ter illustratie genoemd, maar behoren dus tot de groep: „niet negatief na de eerste behandeling”. Er bleek geen verschil te zijn tussen mannen en vrouwen, daarom zijn de resp. getallen gecombineerd.

Evenwel zullen niet alleen de kuurplaatsen en kuurduur de verschillen in negatief worden van het sputum en daarmee de prognostische verschillen, bepalen. Ook de wijze van behandeling moet wel een grote rol spelen. Tabel 59 geeft daarvan een overzicht. Hierbij dient aangekend te worden dat „medicijnen” tevens „rust”, en „operatie” tevens „rust en medicijnen” impliceert. Dit laatste evenwel na 1946, voordien werd wel geopereerd,

doch zonder gebruikmaking van medicamenten, omdat die toen nog niet ter beschikking stonden.

Welke waarnemingen kunnen wij hier doen?

De behandeling met medicijnen geeft het hoogste percentage negatief ontslagen patienten, met gering verschil gevolgd door de operatiegroep; terwijl de rustkuur het minste aantal sputa negatief maakt. Dit geldt vrijwel voor alle „lesions”.

In de loop der jaren neemt ook het percentage negatief ontslagenen toe, ongeacht de „lesions” en ongeacht de wijze van behandelen. Een verklaring hiervoor is mis-schien, dat men in de loop der jaren de behandelingsmethoden beter leerde hanteren.

Voor al de patienten met far advanced lesions hebben geprofiteerd van de behandeling met medicijnen en operatie, die met min. lesions weinig of niet. Hier ligt de verklaring voor het feit, dat de sanatoriumbehandeling meer patienten negatief ontslaat. Aldaar wordt behandeld met medicijnen en/of operatie.

Een zuivere rustkuur wordt, gezien het geringere aantal patienten, dat dan negatief ontslagen kan worden, in het sanatorium bijna niet meer toegepast, maar wel bij de thuisblijvende patienten.

De mortaliteit binnen 3 jaar na de diagnose, is bij de negatief ontslagen patienten zo gering, dat men ze verwaarlozen kan.

Wat betreft de groep „positief ontslagenen – positief overledenen (niet negatief geweest)”, ook hier wordt in de loop der jaren de prognose beter bij alle lesions en alle drie behandelingsmethoden, de gunstigste cijfers vinden wij ook hier bij de met medicijnen en operatie behandelenden.

Als aanhangsel bij tabel 59 is een staatje gevoegd, met vermelding van de wijze van behandeling waardoor de negatief ontslagen patienten negatief sputum hebben gekregen.

De zuivere rustkuur wordt minder toegepast, naar gelang het proces uitgebreider is.

De verschuiving heeft plaats gevonden naar de kolom „medicijnen” waarin elke „lesion” ongeveer gelijk vertegenwoordigd is. Ook de percentages geopereerde patienten nemen af ten gunste van de behandeling met medicijnen.

Tot slot willen wij de operaties nog aan een afzonderlijke beschouwing onderwerpen (tabel 60).

Het blijkt, dat de medicijnen een welkome aanvulling

Tabel 60
Negatief worden van het sputum, en de aard van de operatie.

Aard van het proces	I. P.		E. P.		Phren. Pneumo-perit.		Plastiek		Segm. Res.		Kwab. Res.		Long. Res.		Div.	
	+M		-M		+M		+M		+M		+M		+M		+M	
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
sputum bij diagnose																
min. lesions	direct + 1	1	2	2					4	4	3	3				
	kweek + 1	1	1	1					12	12	1	3	3			
mod. adv. lesions	direct + 7	7	63	55	10	10	16	11	2	2	6	5	3	3	6	6
	kweek + 6	5	5	5					9	9	20	19				
far adv. lesions	direct + 6	5	31	14	6	5	6	4	1	1	11	4	4	4	8	8
	kweek + 6	5	14	14	1	1	4	3	2	2	4	4	1	1	2	2

Aard van het proces	sputum bij diagnose	Totaal Collaps				Totaal Resectie			
		+M		-M		+M		-M	
		a	b	%	%	a	b	%	%
min. lesions	direct + kweek +	1	1	100	2	2	100	7	100
mod. adv. lesions	direct + kweek +	19	19	100	88	74	84	35	97
far adv. lesions	direct + kweek +	15	12	80	45	25	55	14	100
		42	38	90	141	107	76	88	99
								1	100

N.B. +M = medicijnen gebruikt a = aantal behandelde patienten, verminderd met
-M = geen med. gebruikt hen die direct na de operatie zijn overleden
b = aantal hiervan negatief geworden.

vormen van de collaps therapie, wat betreft het negatief maken van het sputum, en dat er na resectietherapie meer negatief worden dan na een collapsbehandeling. Er zijn in totaal 6 patienten direct na de operatie overleden, 3 na een resectie (3 van de 175 = $\pm 2\%$) en 3 na een collapsbehandeling (3 van de 183 = $\pm 2\%$).

Van de patienten met mod. adv. lesions is met resectie 11% meer negatief geworden dan met collaps therapie, voor de far adv. lesions is dit 38%, deze verschillen zijn waarschijnlijk significant.

In tabel 60 zijn niet de sterftecijfers opgenomen, omdat de overledenen binnen drie jaar na het stellen van de diagnose (uitgezonderd de bovengenoemde 6 patienten die direct na de operatie zijn overleden), allen behoren tot de groep patienten die directpositief sputum bij opname hadden, met collaps therapie behandeld zijn en geen medicijnen toegediend kregen.

Het zijn bijna allen patienten met far advanced lesions, en op drie na zijn zij met een intra-pleurale-pneumothorax behandeld (tabel 61).

Tabel 61
Mortaliteit binnen drie jaar na diagnose,
na collaps-therapie.

Lesion	sputum bij diagnose	collaps, zonder medicijnen		
		aantal	overleden	
Min. lesions	directpositief	2	-	-
	kweekpositief	1	-	-
Mod. adv. lesions	directpositief	88	6	7
	kweekpositief	5	-	-
Far adv. lesions	directpositief	45	12	27
	kweekpositief	-	-	-
Totaal		141	18	13

In de loop der jaren vindt ook in ons materiaal een aanmerkelijke afname van het aantal met collaps therapie behandelenden waar te nemen, ten gunste van de resectietherapie. Dat het in gebruik nemen van de nieuwe geneesmiddelen mede hieraan ten grondslag ligt, toont de scheiding vóór en na 1947 – in tabel 62 – duidelijk aan.

Tabel 62
Aantal en aard der operaties vóór en na 1947.

	vóór 1947	na 1947
Intra-pleurale pneu	102	20
Extra-pleurale pneu	23	16
Phrenicus	11	4
Thoraco-plastiek	7	3
Segment-resectie	1	38
Kwab-resectie	-	38
Long-resectie	-	15
Diversen	1	2

Hoofdstuk VI

LEEFTIJD EN PROGNOSE

Leeftijd en morbiditeit

Volgens de gegevens uit de literatuur begint in 50-60% der gevallen de open longtuberculose tussen het 15e en 30e levensjaar (7, 14, 15, 43, 53, 89), ook van onze patienten was 57% jonger dan 30 jaar (tabel 66). Maar, vragen wij ons af, is er ook verschil in leeftijd waarop bij patienten de weinig of sterk uitgebreide processen worden gediagnostiseerd?

In de artikelen van Alling (4 en 5) en Stanley (185) waarin de minimal-, mod. adv., en far adv. lesions worden behandeld, blijkt dat de patienten, die ouder zijn dan 30 jaar, meer uitgebreide afwijkingen hebben dan de jongeren (tabel 63).

Tabel 63
Het verband tussen leeftijd en uitgebreidheid van het longproces (volgens Alling en Stanley).

	10 - 30 jaar		ouderdan 30 jaar	
	a	%	a	%
minimal lesions	155	50	293	52
moderately advanced lesions	97	31	114	19
far advanced lesions	61	19	163	29

Onze tabellen 64 en 67 geven inderdaad eenzelfde indruk, en tevens is hieruit af te lezen dat in de loop der jaren, per leeftijdsgroep, het aantal minimal lesions toeneemt, vooral ten koste van het aantal far adv. lesions. De tuberculose lijkt dus minder ernstig te worden voor elke leeftijdsgroep.

Uit de literatuur blijkt tevens, dat in de loop der jaren de gemiddelde leeftijd van patienten met open longtuber-

Tabel 64
De diagnose-leeftijd en de uitgebreidheid van het proces.

Leeftijden	Jaar van diagnose	min. lesions		mod. adv. lesions		far adv. lesions	
		a	%	a	%	a	%
10 - 20	1940 t/m 1946	11	13	50	59	24	28
	1947 t/m 1952	25	30	46	55	13	15
21 - 30	1940 t/m 1946	11	8	81	57	51	35
	1947 t/m 1952	31	16	120	65	34	18
31 - 40	1940 t/m 1946	6	8	38	51	30	41
	1947 t/m 1952	12	15	42	54	24	31
41 - ouder	1940 t/m 1946	8	7	67	58	40	35
	1947 t/m 1952	15	13	64	57	33	30

culose naar hogere leeftijden verschuift (4, 5, 24, 80, 89, 118, 174, 185).

Gaan wij ons eigen materiaal na (tabel 65), na tevens een indeling te hebben gemaakt in patienten afkomstig uit de stad en patienten afkomstig van het platteland, dan zien wij, dat eigenlijk alleen voor de „stadspatienten” een geringe stijging valt waar te nemen in de leeftijdsgroep 21 t/m 40 jaar. Van hen die jonger zijn, maar ook van de patienten die ouder zijn, neemt het percentage iets af.

Wij zien dus een verschuiving naar de leeftijdsgroep 20-40 jaar. Voor de plattelandspatienten lijkt er in dit opzicht in het geheel niets veranderd te zijn.

Tabel 65
Leeftijden van patienten afkomstig van het platteland en uit de stad.

		10 t/m 20		21 t/m 30		31 t/m 40		41 en ouder		totaal	
		a	%	a	%	a	%	a	%	a	%
Stad	1940 t/m 1944	35	24	46	32	22	15	42	29	145	100
	1945 t/m 1949	45	16	117	42	51	18	65	24	278	100
	1950 t/m 1954	49	19	92	37	45	18	65	26	251	100
	1940 t/m 1954	129	19	255	38	118	17	172	26	674	100
Platteland	1940 t/m 1944	20	20	37	38	18	18	23	24	98	100
	1945 t/m 1949	25	22	39	34	21	19	29	25	114	100
	1950 t/m 1954	30	24	42	34	22	17	31	25	125	100
	1940 t/m 1954	75	22	118	35	61	18	83	25	337	100

Eenzelfde tendens zien wij in tabel 67, waar tevens een

verdeling is gemaakt in lesions. Voor de patienten met minimal lesions en mod. adv. lesions blijkt in de loop der jaren het percentage 21-30 jarigen toe te nemen en het percentage jongeren zowel als het percentage ouderen af te nemen. Voor de patienten met far adv. lesions is er geen verschuiving aantoonbaar.

Deze bevinding geldt zowel voor de mannelijke als voor de vrouwelijke patienten, zoals tabel 66 laat zien.

Tabel 66
De diagnose-leeftijd en het geslacht.

	10 t/m 20				21 t/m 30				31 t/m 40			
	M		V		M		V		M		V	
	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%
Diagnosejaren	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%
1940 t/m 1944	24	17	31	31	47	33	36	36	27	18	13	12
1945 t/m 1949	33	14	37	25	106	44	50	33	44	18	28	18
1950 t/m 1954	37	17	42	27	78	36	56	35	40	18	27	17
1940 t/m 1954	94	16	110	27	231	38	142	35	111	18	68	17
1940 t/m 1954 M en V	204 = 20%				373 = 37%				179 = 18%			
Griep 1920- 1938	22%				35%				20%			

	41 t/m 60				61 en ouder				Totaal			
	M		V		M		V		M		V	
	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%
1940 t/m 1944	39	28	20	20	5	4	1	1	142	100	101	100
1945 t/m 1949	41	17	28	18	17	7	8	5	241	100	151	100
1950 t/m 1954	48	22	17	11	15	7	16	10	218	100	158	100
1940 t/m 1954	128	21	65	16	37	6	25	5	601	100	410	100
1940 t/m 1954 M en V	255 = 25%								1011 = 100%			
Griep 1920- 1938	20%											

De procentuele verdeling van ons gehele materiaal over vier leeftijdsgroepen blijkt nagenoeg geheel gelijk te zijn aan die van Griep (89), die patienten had uit de jaren 1920-1938.

Wij kunnen dus geen significante verschuiving vinden

naar hogere diagnose-leeftijden, noch in eigen materiaal, noch na vergelijking van ons materiaal met de uitkomsten van Griep, die hij in vroegere jaren heeft verkregen.

Leeftijd en mortaliteit

Wij zagen reeds, dat bij de oudere patienten naar verhouding meer ernstige processen voorkomen dan bij de jongere patienten met open longtuberculose. Het is te verwachten, dat de sterfte bij de oudere patienten dan ook hoger zal zijn, en dat niet alleen, omdat de afwijkingen uitgebreider zijn, maar wellicht ook, omdat de weerstand geringer is dan bij de jongere patienten. Hierop wijst de waarneming, vermeld in tabel 67, waaruit blijkt, dat voor elke lesion de mortaliteit der patienten toeneemt naarmate zij ouder zijn. Dit bevestigt ook Alling in 1954 (4 en 5).

Tabel 67
Mortaliteit binnen drie jaar na diagnose, i.v.m. leeftijd
en uitgebreidheid van het proces.

	Jaren van diagnose	10-21 jaar				21-31 jaar				31-41 jaar				41 en ouder			
		a	%	o	%	a	%	o	%	a	%	o	%	a	%	o	%
Min. lesions	1940 t/m 1946	11	31	-	-	11	31	-	-	6	16	-	-	8	22	-	-
	1947 t/m 1952	25	30	-	-	31	38	-	-	12	14	-	-	15	18	1	7
	1940 t/m 1952	36	30	-	-	42	35	-	-	18	15	-	-	23	20	1	4
Mod. adv. lesions	1940 t/m 1946	50	21	8	16	81	34	10	12	38	16	6	16	67	29	19	28
	1947 t/m 1952	46	17	1	2	120	45	2	2	42	15	-	-	64	23	7	11
	1940 t/m 1952	96	19	9	10	201	40	12	6	80	15	6	7	131	26	26	20
Far adv. lesions	1940 t/m 1946	24	16	17	70	51	35	30	59	30	21	13	43	40	28	20	50
	1947 t/m 1952	13	13	2	15	34	33	7	20	24	23	4	17	33	31	15	45
	1940 t/m 1952	37	15	19	51	85	34	37	44	54	21	17	31	73	30	35	49
Totaal	1940 t/m 1952	169	21	28	17	228	28	49	21	172	22	23	13	227	29	62	27
Griep	1920 - 1938	62				57				55				66			

Bij tabel 67 dient alleen nog te worden opgemerkt, dat een far adv. lesion de hoogste mortaliteit te zien geeft bij patienten jonger dan 20 jaar.

De geringste mortaliteit zien wij voor alle jaargroepen en alle lesions bij de patient met een diagnoseleeftijd tussen de 21 en 40 jaar. Een iets hogere mortaliteit hebben de patienten, die op het moment dat de diagnose open

longtuberculose wordt gesteld jonger zijn dan 21 jaar, daarop volgen de patienten, die op dat moment ouder zijn dan 40 jaar. Precies dezelfde verhoudingen vinden wij bij andere onderzoekers beschreven (4, 5, 14, 89, 198). Een verklaring voor dit verschijnsel is moeilijk te geven. Beschouwingen over een endocriene invloed zijn nuttig, maar blijven vooralsnog speculatief.

Wanneer wij alle lesions bij elkaar nemen, zien wij bij de patienten uit de diverse leeftijdsgroepen een verhouding, die geheel met die van Griep (89) overeenkomt.

Nu hebben wij gezien, dat in de loop der jaren het aantal minimal lesions voor alle leeftijdsgroepen toeneemt, ten koste van het aantal far adv. lesions (tabel 64). Ook de ouderen profiteren hiervan, wat direct in een daling van de mortaliteit tot uitdrukking komt. Van hen, die tussen 1947 en 1953 ontdekt zijn, is ongeacht de diagnoseleeftijd en ongeacht de aard van het proces, de sterfte belangrijk lager dan van overeenkomstige patienten uit de jaren 1940 t/m 1946. Dit zullen wij wel toe mogen schrijven aan de verbeterde behandelingsmogelijkheden.

Leeftijd en behandeling

De sterftecijfers van de oudere patienten met open longtuberculose zijn dus hoger dan die van de jongere patienten. Komt dit alleen, omdat de patienten ouder zijn, of spelen ook andere factoren een rol van betekenis? Wellicht is de weerstand der ouderen geringer en reeds daarom verloopt een bepaald proces bij hen anders dan bij de jongere patienten. Of is er mogelijk een verschil in behandeling tussen de oudere en de jongere patienten met open longtuberculose, welke mede het mortaliteitsverschil kan verklaren?

Zoals wij in Hoofdstuk V hebben gezien, speelt immers de behandeling een grote rol bij de prognose. Daarom hebben wij de leeftijden uitgezet tegen de kuurplaatsen, in tabel 68, en nu blijkt, dat van de patienten met gunstige diagnoseleeftijden (jonger dan 40 jaar) ongeveer 75% in een sanatorium kuurt, en van de ouderen maar ongeveer 40%.

Deze bevindingen worden ook door andere auteurs vermeld (43, 152).

Dat dit verschijnsel niet alleen van recente datum is, bleek ons uit een artikel van de Bloeme en Hallo uit 1946

Tabel 68
Diagnose-leeftijd en plaats van behandeling.

	Mannen						Vrouwen						Mannen en vrouwen					
	Sanat.		Zkh.		Thuis		Sanat.		Zkh.		Thuis		Sanat.		Zkh.		Thuis	
	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%
10 t/m 20 jaar	72	77	5	5	17	18	89	81	5	4	16	15	161	79	10	5	33	16
21 t/m 30 jaar	185	80	12	5	34	15	104	73	12	9	26	18	289	77	24	7	60	16
31 t/m 40 jaar	80	72	9	8	22	20	51	75	3	4	14	21	131	73	12	7	36	20
41 t/m 60 jaar	63	49	17	13	49	38	28	43	10	15	27	42	91	47	27	13	76	40
61 jaar en ouder	6	16	7	19	24	65	1	4	5	20	19	76	7	10	12	20	43	70

(25). Hierin worden patienten, die voor het eerst op een C. B. werden ingeschreven, vergeleken met sanatorium-patienten. Zij zagen, dat zich sedert 1925 een stijging voordoet in het percentage patienten, dat tussen de 35 en 49 jaar wordt opgenomen in een sanatorium. Van de patienten die ouder zijn dan 50 jaar, blijkt in de loop der jaren, ongeveer een constant percentage opgenomen te worden.

Wat betreft de leeftijden van de als tuberculoselijders opnieuw ingeschrevenen op het C. B. zagen zij een daling in de groep van 20-29 jaar, en een grote stijging bij personen boven de 50 jaar.

Zij geven hun bevindingen weer in de uitspraak: „het sanatorium is jeugdherberg gebleven, het Consultatie-Bureau wordt adviesbureau voor ouden van dagen”.

Maar als wij zien (tabel 54), dat de sanatoriumbehandeling voor elke lesie een betere prognose geeft dan de thuiskuur, dan geloven wij wel te mogen veronderstellen, dat door deze betere behandeling het mortaliteitscijfer van de oudere patienten naar beneden gebracht kan worden. Dat de oudere patienten liever thuis blijven is wel begrijpelijk, maar toch niet goed te praten.

Nu zijn er in de laatste jaren in de literatuur echter studies verschenen, die de problematiek van de oudere patienten met open longtuberculose behandelen (58, 167, 168, 188, 197). De auteurs bestuderen de mogelijkheid om deze mensen anders te behandelen, dan alleen met bedrust in huiselijk milieu. Operatieve behandelingen zijn veelal niet mogelijk door een te geringe ademfunctie, of andere somatische afwijkingen. Daarom hebben zij een langdurige behandeling toegepast met tuberculostatica. Sommigen deden dit in het sanatorium, anderen thuis, evenwel bleven de patienten ambulant, nadat de

ernstigste verschijnselen van activiteit van het proces verdwenen waren.

Zij vinden allen bij deze groep van oudere en vaak ernstig zieke patienten, de opgetreden veranderingen van die aard, dat zij aanraden om deze patienten zo lang mogelijk medicijnen te laten gebruiken. „Roughly the use of a maintenance dose of antimicrobials in tuberculosis is analogous to that of insuline in diabetes and digitalis in cardiac decompensation” — Steininger.

In hoeverre deze ambulante therapie doorgang zal vinden is nog onbekend, typerend is evenwel de uitspraak van het Committee on Therapy in Amerika (46) ook in 1953 gedaan:

„Ondanks collaps-, resectie- en chemotherapie, dient de patient toch bedrust te houden tot alle symptomen verdwenen zijn, de caverne röntgenologisch niet meer zichtbaar is, de infiltraten stationnair zijn en sputa en maagkweken negatief zijn geworden. Dan mag men pas mobiliseren, maar arbeid is niet eerder toegestaan dan na 6 - 12 maanden, en dan moeten nog alle kweken negatief zijn gebleven”.

Deze uitspraak staat dus wel lijnrecht tegenover de door voornoemde auteurs voorgestane behandelingsmethoden. Welke methode de meest juiste is, zal de tijd ons moeten leren. Aanvankelijk bedrust, ondersteund door het toedienen van medicamenten gedurende lange tijd, lijkt ons voorlopig wel de meest gunstige behandelingsmethode voor de oude patienten met open longtuberculose.

Hoofdstuk VII

GESLACHT EN PROGNOSE

Geslacht en morbiditeit

Bij de bespreking van het verband tussen geslacht en morbiditeit, komt ook in de literatuur steeds de leeftijdsfactor een rol spelen. Bijna alle auteurs zien, dat bij de jongere patienten met open longtuberculose beneden de leeftijd van 30 jaar, het aantal vrouwen domineert. Bij de oudere patienten – vooral bij hen, die ouder zijn dan 50 jaar – overwegen de mannen (7, 70, 152, 205). Volgens G. Berg (15) begint de open tuberculose bij de vrouw in 64%, en bij de man in 55% der gevallen tussen de 15 en 29 jaar.

In ons materiaal is dit ook het geval, van de vrouwen was namelijk 62% jonger dan 30 jaar, van de mannen 54% (tabel 66). Berg neemt tevens waar, dat over het algemeen een toename te bespeuren is van het aantal vrouwelijke patienten. Dit kunnen wij bij onze patienten niet duidelijk waarnemen (tabel 69).

Tabel 69
Morbiditeit der geslachten in de loop der jaren.

	Mannen		Vrouwen	
	a	%	a	%
1940 t/m 1944	142	60	101	40
1945 t/m 1949	241	61	151	39
1950 t/m 1954	218	58	158	42
1940 t/m 1954	601	60	410	40

Berg schrijft de toename van het aantal vrouwelijke patienten toe aan de veranderde sociale omstandigheden der vrouw. Zij komt meer uit haar huis, en werkt meer met de mannen samen, dan vroeger het geval was.

Een andere verklaring is, dat de jonge vrouwen eerder voor onderzoek komen dan de jonge mannen (15, 80, 95, 191), dit zou mede kunnen verklaren, waarom de jon-

geren (vrouwen) als regel minder uitgebreide processen hebben dan de ouderen (mannen), wat wij bevestigd vonden in de tabellen 15, 16, 64 en 71, maar ook in de literatuur (4, 5, 222). Wij willen dit mortaliteitsverschil der geslachten nog eens nader bezien, en wel in verband met de diagnoseleeftijden en de uitgebreidheid van het proces (tabel 69a).

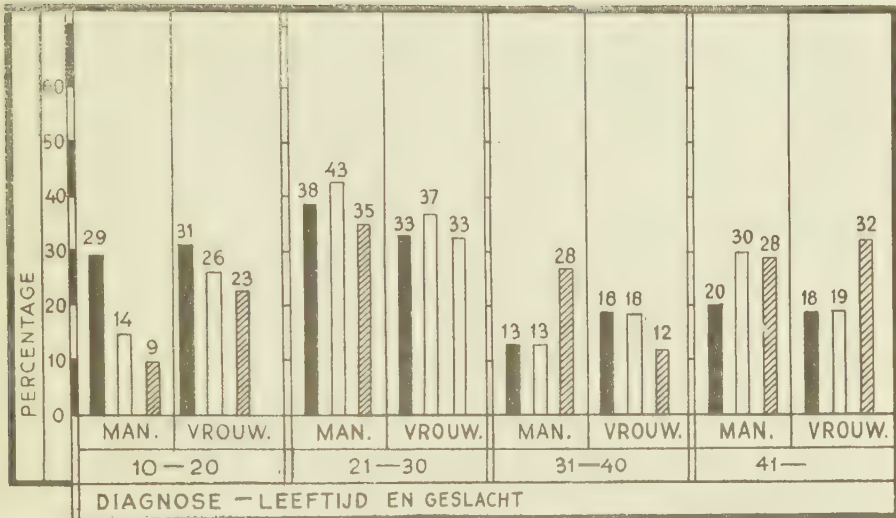
Tabel 69a
Verdeling der lesions over de leeftijdsgroepen, bij mannen en vrouwen.

	10-20 jaar		21-30 jaar		31-40 jaar		41 en ouder	
	m	v	m	v	m	v	m	v
min. lesions	18	18	23	19	8	10	12	11
mod. adv. lesions	43	53	126	75	43	37	85	37
far adv. lesions	14	23	53	32	42	12	42	31

Bepalen wij per lesion en voor mannen en vrouwen afzonderlijk, de verdeling over de leeftijdsgroepen (grafiek 4a), dan zien wij, dat voor elke lesion geldt, dat van de vrouwelijke patienten een hoger percentage jonger dan 20 jaar is dan van de mannen. Alling en Stanley (4, 5, 185) vinden dit beneden de 30 jarige leeftijd. De vrouwen worden dus op jeugdiger leeftijd ziek dan de mannen. Tevens wilden wij weten, hoe de verdeling in uitgebreidheid van de processen is tussen mannen en vrouwen al naar hun diagnoseleeftijd (grafiek 4b). Nu zien wij, dat de patienten die jonger zijn dan 30 jaar – zowel de mannelijke als de vrouwelijke patienten – in gelijke mate minimal, mod. adv. en far adv. lesions hebben.

Van hen die ouder zijn dan 30 jaar geldt dit min of meer ook. Soms hebben de vrouwen meer mod. adv. lesions dan de mannen, maar minder far adv. lesions (31 - 40 jaar) of omgekeerd (41 jaar en ouder). Ook dit hebben Alling en Stanley gevonden. Wij kunnen dus bij de open longtuberculose niet waarnemen, zoals bijv. bij asthma en M. Boeck, dat bij de vrouwen de meest ernstige afwijkingen voorkomen op de middelbare leeftijd, en bij de mannen meer op jeugdige en oudere leeftijden.

Doch hoe de verhoudingen tussen de diverse leeftijdsgroepen en de geslachten ook liggen, over de gehele linie

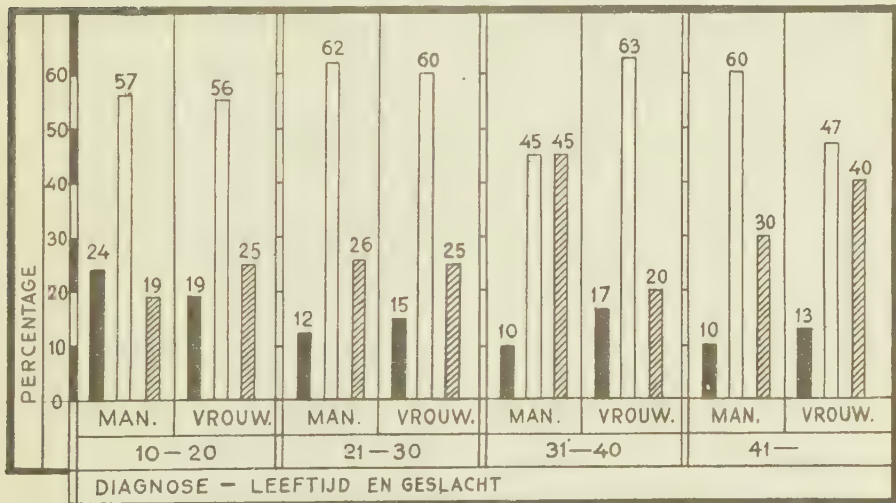


MIN. LESIONS

MOD. ADV. L.

FAR. ADV. L.

Grafiek 4a
Verdeling der lesions over de leeftijdsgroepen
per geslacht.

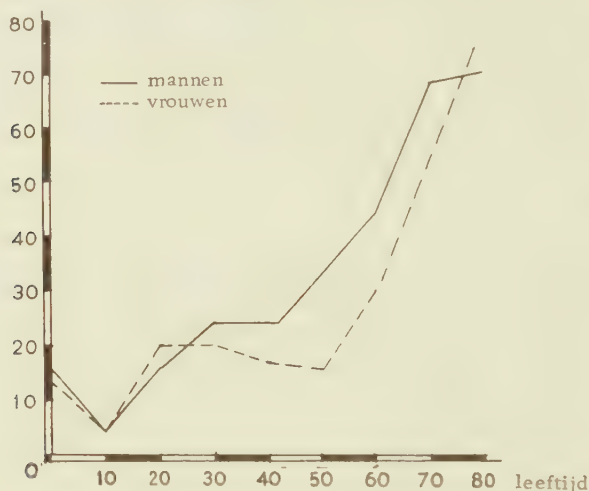


Grafiek 4b
Verdeling der lesions per leeftijdsgroep,
per geslacht.

schijnt de morbiditeit af te nemen (80) en het percentage patiënten, dat far adv. lesions heeft, kleiner te worden ten voordele van het percentage patiënten, dat minimal lesions heeft (tabel 71). Hierin heeft, zoals wij zagen, het massa-onderzoek een groot aandeel gehad (tabel 15).

Geslacht en mortaliteit

Voor Nederland geeft v.d. Lee (134) in grafiek 5 een lagere sterfte voor de vrouwen, die lijden aan tuberculose, terwijl tevens duidelijk te zien is, dat de ouderen een hogere letaliteit hebben dan de jongeren.



Grafiek 5
Sterfte aan tuberculose in Nederland
per 10.000 inwoners, naar geslacht en
leeftijd 1947 - 1951 (naar v.d. Lee).

v. Heycop ten Ham (107) bestudeerde het verschil in sterfte aan longtuberculose tussen mannen en vrouwen in Nederland, over een groot aantal jaren. Nu eens vindt hij de sterfte der mannen hoger, dan weer die van de vrouwen.

Een onderverdeling naar de leeftijden liet zien, dat na 1940 de sterfte der mannelijke patiënten hoger geworden is, dan die van de vrouwelijke. Dit geldt voor alle leeftijdsgroepen, behalve voor de 15 - 30 jarigen.

Voor deze leeftijdsgroep is de sterfte der vrouwelijke patienten groter gebleven. v. Heycop ten Ham denkt, dat dit misschien in verband gebracht kan worden met de geslachtsrijpheid, daar de puberteit bij de meisjes eerder optreedt, dan bij de jongens.

Wat de open longtuberculose betreft, zijn er auteurs, die de sterfte van de mannelijke patienten hoger vinden dan die van de vrouwelijke patienten (24, 89), anderen vinden de mortaliteit van de vrouwelijke patienten hoger (9, 150, 203). Daarentegen zijn er ook onderzoekers, die geen verschil in de sterftecijfers zien tussen mannen en vrouwen, die lijden aan een vorm van open longtuberculose (3, 146, 174, 198).

Berg (14) ziet alleen een hogere mortaliteit van de vrouwen in de eerste 5 observatie-jaren, daarna ziet hij geen verschil meer in de sterfte tussen mannen en vrouwen. Dat het aantal *observatie-jaren* van belang kan zijn, bij het aantonen van een verschil in de sterftecijfers tussen mannen en vrouwen, is ook zichtbaar in de getallen die Münchbach (150) geeft voor de abacillaire-patienten, waarbij na 5 jaar de mannen een mortaliteit hebben van 48% en de vrouwen van 55.8%. Na 7 jaar is er geen verschil in mortaliteit meer, maar na 9 observatie-jaren wordt de sterfte van de mannelijke patienten weer groter dan die van de vrouwen. Bentley (13) daarentegen kan weer geen verschil in mortaliteit ontdekken bij mannen en vrouwen met negatief sputum, of de observatietijd nu kort was of lang.

Naast het aantal observatiejaren, kan wellicht ook de diagnoseleeftijd een rol spelen bij het mortaliteitsverschil der sexen. Berg (14) vond van de vrouwen de mortaliteit in de eerste 5 observatiejaren alleen hoger, wanneer het sputum positief werd tussen de 25 en 50 jaar, en boven de 60 jaar. Bij een observatietijd langer dan 6 jaar was de sterfte der vrouwen alleen hoger, wanneer de patienten ouder waren dan 60 jaar. Zowel bij de mannen als bij de vrouwen lag de laagste sterfte bij hen, die tussen de 35 en 39 jaar positief waren geworden.

Samenvatting

Uit dit literatuuroverzicht blijkt dus wel, dat het vraagstuk betreffende het verschil in mortaliteit van mannelijke en vrouwelijke patienten niet eenvoudig is, vooral wanneer nu eens de sterfte der vrouwen groter is dan die van de mannen, en dan weer omgekeerd.

Het moet ook wel moeilijk zijn, om in een mortaliteits-

grafiek het geslacht alléén als prognose bepalende factor te nemen, omdat altijd andere factoren onafscheidelijk aan het geslacht verbonden zijn, zoals: arbeid, rook- en drinkgewoonten, zwangerschap, enz. In hoeverre deze factoren op zich een rol spelen in de prognose van de longtuberculose is moeilijk te bepalen.

Daartegenover staat, dat er ook factoren zijn, die de mortaliteit beïnvloeden, en die wel te bepalen zijn, zoals behandeling, wijze waarop het proces is ontdekt, enz.

Gaan wij nu na, hoe de verhoudingen bij onze patienten liggen, successievelijk met de in de literatuur genoemde factoren rekening houdende.

Bij onze patienten is de mortaliteit van de vrouwen hoger dan van de mannen (tabellen 9, 12, 13) en wel ongeacht de observatieduur, en ongeacht het feit, of de patienten bij opname directpositief (vooral uitgebreide processen) of alleen kweekpositief (vooral weinig uitgebreide processen) waren. Hiermede komen wij op een in de literatuur niet vermeld punt, namelijk hoe het staat met de ernst van het proces bij de mannen en de vrouwen. Zoals wij in hoofdstuk IV hebben gezien, neemt de mortaliteit toe naarmate het proces uitgebreider is, en nu leren de tabellen 15 en 71 ons, dat bij de vrouwen meer lichtere processen voorkomen dan bij de mannen. Hierdoor zou dus de mortaliteit van de vrouwelijke patienten met open longtuberculose lager dienen te zijn dan van de mannelijke, tenzij de uitgebreidheid van het proces niet alleen in staat is het mortaliteitsverschil tussen beide geslachten te verklaren. Deze veronderstelling vindt zijn bevestiging in tabel 30, waarin wij kunnen zien, dat de sterfte van mannen en vrouwen met minimal lesions gelijk is, doch bij patienten met moderately en far advanced lesions is de sterfte van de vrouwen groter.

Ongeacht de aard van het proces is er dus aan het geslacht een andere factor verbonden, die het mortaliteitsverschil bepaalt. Uit de gegevens van tabel 30 valt tevens op, dat de sterfte aan niet-tuberculeuze ziekten bij de mannen groter is dan bij de vrouwen.

Onze bevindingen komen op dit punt volkomen overeen met die van Stephens (191), die in tabel 70 de mortaliteit, 10 jaar na het stellen van de diagnose weergeeft.

Is de grotere sterfte der vrouwen misschien gelegen in een ongunstiger diagnose-leeftijd? De vrouwelijke patienten zijn gemiddeld jonger dan de mannelijke (tabel 66).

Tabel 70
Mortaliteit na 10 jaar (volgens Stephens).

	Minimal lesions		Mod. adv. lesions		Far adv. lesions	
	M	V	M	V	M	V
Sterfte aan tuberculose	2.8 %	2.1 %	7.9 %	11.5 %	13.6 %	14.8 %
Sterfte niet aan tuberculose	6.4 %	2.1 %	6.1 %	3.4 %	4.6 %	7.4 %

Al is dit verschil niet erg groot, misschien is toch het verschil in sterfte tussen beide geslachten toe te schrijven aan het feit, dat de vrouwen op meer jeugdige leeftijd ziek worden. De sterfte van patienten op jeugdige leeftijd (beneden de 20 jaar) is groter dan bij de 20 - 40 jarigen, zoals wij zagen in tabel 67, en nu is in ons materiaal juist een hoog percentage der vrouwen jonger dan 20 jaar. Dit zou dus inderdaad het verschil in sterfte tussen beide geslachten kunnen verklaren.

Om dit te kunnen nagaan, hebben wij de mortaliteit bepaald, per lesion en per diagnose-leeftijd, voor mannen en vrouwen afzonderlijk (tabel 70a).

Nu blijkt, na een indeling in vier leeftijdsgroepen, de sterfte der vrouwelijke patienten, voor wat de mod. adv. lesions betreft, gelijk of iets hoger te zijn dan van de mannen. Tenaanzien van de far adv. lesions, ligt de sterfte der vrouwen nu eens hoger, dan weer lager, dan die van de mannen. Een duidelijk beeld verschaft dit gedeelte van de tabel ons dus niet. Alling vond ook per leeftijdsgroep een gelijke mortaliteit van de mannelijke en de vrouwelijke patienten (4, 5). Groeperen wij de patienten echter in een deel dat jonger is dan 30 jaar, en een deel dat ouder is dan 30 jaar, dan valt direct op, dat de sterfte der vrouwelijke patienten steeds groter is dan die van de mannelijke.

Een verschil in leeftijd tussen mannen en vrouwen, zoals in ons materiaal, schijnt dus inderdaad niet alleen het mortaliteitsverschil der geslachten te bepalen. Daarom hebben wij ook op het gebied der behandeling een vergelijking gemaakt tussen mannen en vrouwen. Immers in Hoofdstuk III lazen wij, dat het voor wat betreft de mortaliteit zeer belangrijk en prognostisch gunstig is, wanneer de patient met negatief sputum (en kweken) uit de behandeling wordt ontslagen. Nu zou tabel 23 ons bij de eerste oogopslag kunnen tonen, dat er bij de minimal le-

Tabel 70a
Mortaliteit binnen drie jaar na diagnose, per leeftijdsgroep
en per lesion, voor mannen en vrouwen

	10-20 jaar						21-30 jaar					
	m			v			m			v		
	a	o	%	a	o	%	a	o	%	a	o	%
min. lesions	18	-	0	18	-	0	23	-	0	19	-	0
mod. adv. lesions	43	4	9	53	5	9	126	5	4	75	7	9
far adv. lesions	14	8	57	23	11	48	53	21	40	32	16	50
	31-40 jaar						41 jaar en ouder					
	m			v			m			v		
	a	o	%	a	o	%	a	o	%	a	o	%
min. lesions	8	-	0	10	-	0	12	1	8	11	-	0
mod. adv. lesions	43	1	2	37	5	14	85	19	22	37	7	19
far adv. lesions	42	15	36	12	2	17	42	16	38	31	19	61
	jonger dan 30 jaar						ouder dan 30 jaar					
	mannen			vrouwen			mannen			vrouwen		
	a	o	%	a	o	%	a	o	%	a	o	%
min. lesions	41	-	0	37	-	0	20	1	5	21	-	0
mod. adv. lesions	169	9	5.4	128	12	9.4	128	20	15.6	74	12	16.2
far adv. lesion	67	29	43.3	55	27	50.0	84	31	37.0	43	21	49.0

sions meer vrouwen na de eerste kuur negatief worden ontslagen dan mannen (prognostisch dus gunstig voor de vrouwen), bij de mod adv. en far adv. lesions juist omgekeerd (prognostisch dus juist ongunstig voor de vrouwen), evenwel blijken de verschillen statistisch niet significant te zijn.

Ook dit brengt ons dus weinig verder. Griep (89) vindt de sterfte der mannelijke patienten hoger dan die der vrouwelijke, en denkt aan de mogelijkheid dat de mannen zich in mindere mate in een Sanatorium laten opnemen dan de vrouwen, in verband met hun sociaal-economische positie in maatschappij en gezin. In ons materiaal nu is de sterfte der vrouwen juist groter, zodat hier een redenering op zijn plaats zou zijn omgekeerd aan die van Griep. Inderdaad blijkt uit tabel 68, dat de vrouwen uit ons materiaal meer thuis blijven dan de mannen (behalve de 10-20 jarigen), terwijl zij daar ook nog korter kuren (tabel 52).

Laten zij zich evenwel in een Sanatorium opnemen, dan

blijven zij daar langer dan de mannelijke patienten (tabel 52).

Het sterftecijfer der vrouwelijke patienten met open longtuberculose wordt door het bovenstaande, al is het dan ook in geringe mate, ongunstig beïnvloed.

Doch bestuderen wij nu tabel 18b, waarin de mortaliteitspercentages worden weergegeven al naar de behandeling thuis of in een Sanatorium plaats vond, en rekening houdende met lesion en diagnoseleeftijd (allen prognose bepalende factoren).

Nu blijkt, wanneer wij twee vergelijkbare groepen mannen en vrouwen naast elkaar zetten, de tendens aanwezig te zijn, dat de sterfte van de vrouwelijke patienten groter is dan die van de mannelijke patienten. Wij moeten dus wel aannemen, dat aan het vrouwelijk geslacht een factor gekoppeld is – welke, dat weten wij niet – die de prognose doet verslechteren. Een meer aandachtige beschouwing van tabel 18b laat ons evenwel zien, dat van de in een Sanatorium behandelde patienten de sterfte van de mannen en de vrouwen vrijwel gelijk is, maar dat de sterfte van de vrouwelijke patienten duidelijk hoger is dan die van de mannen, wanneer zij thuis blijven.

Dit bevestigt dus wel de bovenvermelde mening, die naar voren gekomen is bij de bespreking van de tabellen 52 en 68, dat de kuurplaats in deze kwestie de belangrijke rol speelt.

Hiermede willen wij niet de mogelijkheid uitsluiten, dat er aan het vrouwelijke geslacht een (mogelijk endocriene) factor gekoppeld is die de prognose beïnvloedt, maar de zojuist genoemde bevinding kan ook verklaard worden door te zeggen, dat de mannen, wanneer zij thuis blijven wel kuren, maar de vrouwen weinig of niet.

Het verschil in sterfte moet dan dus meer in het psychologische dan in het endocrien-constitutionele vlak bekeken worden.

Bezien wij tenslotte het verschil tussen beide geslachten, niet wat betreft de sterftepercentages, maar wat betreft de overlevingspercentages. Daarover geeft tabel 30 een uitvoerig overzicht.

Voor al patienten met far advanced lesions is de overlevingskans van de mannen veel groter dan die der vrouwen, en wel ongeacht het aantal observatiejaren. Dit in tegenstelling tot de bevindingen van G. Berg (14).

Bij de patienten met minimal en moderately advanced lesions is er praktisch geen verschil.

Hoofdstuk VIII

WOONPLAATS VAN DE PATIENT – STAD
OF PLATTELAND – EN HAAR BETEKENIS
VOOR DE PROGNOSE

Interessant leek het ons toe, het materiaal ook te splitsen in patienten wonende in de stad of op het platteland. In de stad wonen de mensen dichter op elkaar, is de voedingstoestand misschien iets ongunstiger, en is het gebruik maken van frisse lucht geringer dan op het platteland.

Wij willen nu nagaan of deze verschillen wellicht tot uiting komen in verschillen in ernst van de gediagnosticeerde processen en in de prognose hiervan. In dit onderzoek zijn verwerkt 674 stadspatienten en 337 plattelandspatienten. Tabel 71 laat zien, dat van de plattelandspatienten 33% een far adv. lesion had, en van de stadspatienten 23%. Voor de minimal lesions waren deze getallen resp. 14% en 18%.

Eenvoudigheidshalve weergegeven is de verhouding in uitgebreidheid van de processen als volgt:

$$P_v > P_m > S_m > S_v$$

waarbij P = platteland, S = stad, m = man, v = vrouw.

Van de stadspatienten hebben de vrouwen dus meer geringere afwijkingen dan de mannen, en van de plattelandspatienten is juist het omgekeerde het geval, terwijl de plattelandspatienten (mannen en vrouwen tezamen genomen) in een hoger percentage der gevallen meer uitgebreide afwijkingen hebben dan de stadspatienten.

Wel blijkt in de loop der jaren zowel voor de stads- als voor de plattelandspatienten het aantal sterk uitgebreide processen af te nemen.

Wat de kuurplaats en de kuurduur betreft, geeft tabel 52 ons inlichtingen. De plattelandspatienten kuren meer thuis dan de stadspatienten, maar zowel thuis als in een Sanatorium kuren zij langer dan de stadspatienten. Zoals wij gezien hebben, geeft de thuiskuur minder goede

Tabel 71
Verband tussen woonstreek, geslacht, en uitgebreidheid van het proces.

Diagnose-jaren:	1940 t/m 1944						1945 t/m 1949					
Uitgebreidheid van het proces	I		II		III		I		II		III	
	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%
Stad, mannen	10	11	53	56	31	33	20	12	105	61	47	27
Platteland, mannen	1	2	26	54	21	44	5	7	38	55	26	38
Stad, vrouwen	8	16	32	63	11	21	9	9	68	64	29	27
Platteland, vrouwen	4	8	26	52	20	40	3	7	20	44	22	49
Stad, totaal	18	12	85	59	42	29	29	10	173	62	76	28
Platteland, totaal	5	5	52	53	41	42	8	7	58	51	48	42
Mannen	11	7	79	56	52	37	25	10	143	60	73	30
Vrouwen	12	11	58	57	31	32	12	9	88	58	51	33
Totaal	23	10	137	56	83	34	37	9	231	60	124	31
Diagnose-jaren:	1950 t/m 1954						1940 t/m 1954					
Uitgebreidheid van het proces	I		II		III		I		II		III	
	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%	a	%
Stad, mannen	34	23	85	58	27	19	64	16	243	59	105	25
Platteland, mannen	24	33	38	53	10	14	30	16	102	54	57	30
Stad, vrouwen	44	42	53	50	8	8	61	23	153	59	48	18
Platteland, vrouwen	14	27	28	53	11	20	21	14	74	50	53	36
Stad, totaal	78	31	138	55	35	14	125	18	396	59	153	23
Platteland, totaal	38	30	66	53	21	17	51	15	176	52	110	33
Mannen	58	26	123	57	37	17	94	15	345	58	162	27
Vrouwen	58	37	81	51	19	12	82	20	227	55	101	25
Totaal	116	31	204	54	56	15	176	17	572	57	263	26

N.B. I = minimal lesions; II = moderately advanced lesions; III = far advanced lesions.

resultaten dan de Sanatoriumkuur, en is ongeacht de kuurplaats, een lange kuur beter dan een korte kuur. Nemen wij nu aan, dat deze twee, de thuiskuur en de langere kuur, elkaar, prognostisch gezien, nivelleren, dan heeft het feit dat de plattelandspatienten, en vooral de vrouwen hiervan, meer far adv. lesions hebben, zijn weerslag in de mortaliteitscijfers van tabel 72, waarin de sterfte binnen 5 jaar na diagnose is weergegeven van patienten die gediagnostiseerd zijn in de jaren 1940-1951.

Tabel 72
Mortaliteit van Stads- en Plattelandspatienten binnen 5 jaar na de diagnose.

	Stad			Platteland			Stad			Platteland			Stad			Platteland		
	Mannen			Mannen			Vrouwen			Vrouwen			M + V			M + V		
	a	o	%	a	o	%	a	o	%	a	o	%	a	o	%	a	o	%
1940 t/m 1945	133	43	32	57	22	39	78	24	31	61	33	54	211	67	32	118	55	47
1946 t/m 1950	154	21	14	74	9	12	95	14	15	42	7	17	249	35	14	116	16	14
1940 t/m 1950	287	64	22	131	31	24	173	38	22	103	40	39	460	102	22	234	71	30

N.B. Weggelaten zijn de patienten die wij uit het oog verloren hebben, en zij die zijn overleden, maar niet aan tuberculose.

Zetten wij nu de reeds genoemde ernstvergelijking naast die van de mortaliteit, dan vinden wij:

ernstvergelijking: $P_v > P_m > S_m > S_v$

mortaliteitsvergelijking: $P_v > P_m > S_m = S_v$

Deze beide vergelijkingen komen dus geheel met elkaar overeen. De verschillen in mortaliteit mogen wij dus ook hier terugbrengen tot verschillen in uitgebreidheid van de processen. De diagnoseleeftijden spelen hier geen rol, aangezien gebleken is, dat deze van de stads- en plattelands-patienten gelijk zijn (tabel 65).

Voor de jaren 1946 - 1951 is de sterfte zowel bij de mannelijke patienten als bij de vrouwelijke vrijwel gelijk, of zij in de stad of op het platteland wonen. Wel sterven ook van de patienten uit deze periode meer vrouwen dan mannen.

Dat vooral van de patienten uit de jaren vóór 1946 voor beide geslachten de sterfte van de plattelandspatienten groter is, vooral bij de vrouwen, is moeilijk te verklaren. Wij zouden dit kunnen begrijpen, wanneer de plattelandspatienten vóór 1946 ernstiger processen hadden dan na 1946. Maar het blijkt, dat van de tussen 1940 en 1950 gediagnostiseerde patienten, dus zowel voor als na 1946, de plattelandspatienten meer far adv. lesions hebben dan de stadspatienten, dus zou voor hen gedurende alle jaren – zowel vóór als ná 1946 – de sterfte hoger moeten zijn. Ook het feit dat de diagnosejaren 1940-1946 juist de oorlogsjaren waren, kan ons niet helpen, aangezien de toestand in de steden toen veel slechter was dan op het platteland, dus wij eerder een hoger sterftecijfer van de stadspatienten zouden mogen verwachten.

Samenvattend mogen wij dus zeggen, dat de sterfte van de mannen en vrouwen uit de stad gelijk is, maar dat er een verschil in sterfte is tussen de mannen en de vrouwen van het platteland. Daar is het sterftecijfer van de vrouwelijke patienten hoger dan dat van de mannelijke. Dit verschil berust, zoals wij zagen, op het feit, dat vooral onder de plattelandsvrouwen zoveel far advanced lesions voorkomen.

Hoofdstuk IX

DE BURGERLIJKE STAAT VAN DE PATIENT

De vraag, of de burgerlijke staat van de patient misschien iets te maken kan hebben met de prognose van het ziekteproces, wilden wij niet onbeantwoord laten. In tabel 73 geven wij de sterftecijfers van patienten uit de jaren 1940 - 1951 binnen 5 jaar na het stellen van de diagnose open longtuberculose, al naar zij gehuwd of ongehuwd waren.

Tabel 73
Sterfte binnen 5 jaar na diagnose,
van gehuwden en ongehuwden.

	Aantal	Overleden	%
Gehuwden	353	100	28
Ongehuwden	341	73	21

Van de gehuwden blijkt de mortaliteit 7% hoger te zijn, dan van de ongehuwden. Al is het verschil gering, wij willen toch trachten na te gaan, of er mogelijk een verklaring voor te vinden is.

Komen de uitgebreide processen bij gehuwden meer voor dan bij ongehuwden? Uit tabel 74 krijgt men hierover een indruk.

Tabel 74
Burgerlijke staat en uitgebreidheid van het proces.

	Min. lesions		Mod. adv. lesions		Far adv. lesions	
	a	%	a	%	a	%
Gehuwden	70	14	285	57	146	29
Ongehuwden	106	21	287	56	117	23

Inderdaad blijken de gehuwden meer far adv. lesions te

hebben dan de ongehuwden, wat het mortaliteitsverschil zou kunnen verklaren. Maar wij hebben ook gezien, dat niet alleen de uitgebreidheid van het proces de mortaliteit bepaalt, maar ook de diagnose-leeftijd en de wijze van behandelen.

Wat de diagnose-leeftijd betreft (tabel 74a) zien wij — wat te verwachten was — dat de gehuwde patienten tot de oudere leeftijdsgroepen behoren, en in 44% der gevallen ouder zijn dan 40 jaar.

Tabel 74a
Burgerlijke staat en diagnose-leeftijd.

	< 20 jaar		21-30 jaar		31-40 jaar		41 en ouder	
	a	%	a	%	a	%	a	%
Gehuwden	9	2	125	25	146	29	221	44
Ongehuwden	195	38	248	48	33	7	34	7

En juist deze leeftijdsgroep behoort, zoals wij gezien hebben in Hoofdstuk VI, tot de prognostisch meest ongunstige.

Van de ongehuwden was maar 7% ouder dan 40 jaar.

Bij deze leeftijdsanalyse bleek, dat de leeftijdsverdeling van de gehuwden zowel als van de ongehuwden, voor elke lesion ongeveer gelijke percentages gaf.

Gaan wij nu nog na, of er een verschil in behandeling is, dan laat tabel 52 zien, dat er veel meer ongehuwden dan gehuwden in een Sanatorium worden opgenomen (20% verschil), en als zij daar zijn, kuren zij ook langer dan de gehuwden.

De gehuwden blijven dus liever in hun gezin, en aan het feit, dat zij als thuiskeurders langer kuren dan de ongehuwde thuiskeurders, zal hun gemiddeld hogere — dus meer bezadigde? — leeftijd wel niet vreemd zijn.

Dus mogelijk wordt de lagere mortaliteit der ongehuwde patienten ten opzichte van de gehuwde patienten verklaard door de volgende feiten: de ongehuwde patienten worden op jongere leeftijd gediagnostiseerd, zij hebben gemiddeld minder uitgebreide processen en zij appreciëren eerder een Sanatoriumbehandeling dan de gehuwde patienten.

Hoofdstuk X

DE INVLOED VAN DE TUBERCULEUZE
BELASTING OP DE PROGNOSE VAN
DE OPEN LONGTUBERCULOSE

Wij hebben niet de indeling van Griep gevolgd in families, waarin de tuberculose relatief gunstig resp. ongunstig pleegt te verlopen, maar de sterfte vergeleken van hen, die anamnestic tuberculosepatienten in de familie hebben (familie positief) met de sterfte van patienten waarbij dit niet het geval is (familie negatief).

Als familie hebben wij genomen: broers, zusters, ouders, grootouders, ooms en tantes.

Uit ons materiaal bleek, dat de patienten met een positieve en een negatieve familie zich verhouden als 4 : 6. Dit geldt zowel voor stads- als plattelandspatienten. Van elke 10 patienten, kwamen er dus steeds 4 uit belaste families. Wat de verdeling betreft in de drie lesions, hiervan geeft tabel 75 een overzicht.

Tabel 75
Tuberculeuze belasting en uitgebreidheid van het proces.

	Min. lesions		Mod. adv. lesions		Far adv. lesions	
	a	%	a	%	a	%
Familie positief	76	19	232	58	92	23
Familie negatief	100	16	340	56	171	28

Nu blijkt, dat de percentages niet noemenswaard verschillen, al komen onder de familie-negatieve patienten iets meer far adv. lesions voor. Wij zullen zien of dit mogelijk in een mortaliteitsverschil tot uiting komt. Tabel 76 geeft de sterfte weer binnen 5 jaar na het stellen van de diagnose (jaren 1940 t/m 1950), waarbij de patienten die verdwenen zijn of overleden aan een niet-tuberculeuze ziekte binnen 5 jaar, zijn weggelaten.

Wat betreft de mortaliteit, maakt het geen verschil of de patient uit een belaste of onbelaste familie komt; dit geldt voor beide geslachten ($p > 0,05$).

Tabel 76
Tuberculeuze belasting en mortaliteit
binnen 5 jaar na diagnose.

	Aantal	Overleden	%	Griep %
Familie positief	294	78	27	58
Familie negatief	400	95	24	62

Kan uit de verdeling der lesions over beide groepen geen mortaliteitsverschil gedestilleerd worden, omdat de groepen evenveel ernstige processen herbergen, ook de behandeling is volkomen gelijk bij onze patienten, zoals in tabel 52 is te zien.

Zowel de familie-positieve patienten als de familie-negatieve patienten kuren evenveel en evenlang in een Sanatorium, resp. thuis, dus mogen wij wat dat betreft ook gelijke resultaten verwachten.

Hoofdstuk XI

DE VOEDINGSTOESTAND EN HAAR BETEKENIS VOOR DE PROGNOSE VAN DE OPEN LONGTUBERCULOSE

Dat ten tijde van een verslechtering van de voedingstoestand van een bevolkingsgroep, zowel de morbiditeit als de mortaliteit van de tuberculose toeneemt, is algemeen bekend.

De gegevens over de oorlogsjaren geven hiervan een treffend voorbeeld (grafiek 1).

Daarom hebben wij ons afgevraagd, of ook uit ons materiaal naar voren komt, dat het gewicht van de patienten op het ogenblik dat de diagnose open longtuberculose gesteld wordt, enige prognostische betekenis kan hebben. Gussenhoven, die uitgang van het gewicht van 1800 mannen, vond bij de initiële longtuberculose geen verband tussen de aard van de klachten en de mate van gewichtsverlies (94).

Ook Griep kon geen absolute paralleliteit vinden tussen het gewicht van de patienten met open longtuberculose en de ernst van het proces (89). Griep maakte een onderverdeling in enkel- en dubbelzijdige processen, aannemende, dat de dubbelzijdige processen ernstiger zijn dan de enkelzijdige. Hij vond nu in beide groepen evenveel patienten met een normaal gewicht, als met een ondergewicht, enz.

Wij hebben de gewichten van onze patienten gerubriceerd in enkele groepen, aan de hand van een door C. von Pirquet e. a. opgestelde tabel.

Vergelijken wij de gewichten van onze patienten, al naar hun proces enkel- of dubbelzijdig is (tabel 77), dan zien wij, in tegenstelling tot Griep, dat de patienten met dubbelzijdige afwijkingen meer tot de lage gewichtsgroepen behoren, dan de patienten met enkelzijdige afwijkingen. Dit blijkt zowel voor de mannen als de vrouwen te gelden.

Tabel 77

Gewicht van de patienten ten tijde van de diagnose, al naar het proces enkel- of dubbelzijdig is; voor mannen en vrouwen.

	mannen				vrouwen			
	enkelzijdig		dubbelzijdig		enkelzijdig		dubbelzijdig	
	a	%	a	%	a	%	a	%
boven normaal gewicht	108	32.7	60	22.1	64	29.0	36	19
normaal gewicht	57	17.3	49	18.1	47	21.2	3	19.5
1-5 kg onder normaal	73	22.1	51	18.8	41	18.6	27	14.3
6-10 kg onder normaal	58	17.6	58	21.4	36	16.3	40	21.1
meer dan 10 kg onder normaal	34	10.3	53	19.6	33	14.9	49	26.1
Totaal	330	100	271	100	221	100	189	100

Wij vinden dus wel dat er een correlatie aanwezig is tussen de ernst van het proces en het gewicht van de patient. Dat de dubbelzijdige processen ernstiger zijn dan de enkelzijdige, hebben wij in Hoofdstuk V reeds besproken, en is in tabel 77a te zien.

Tabel 77a

Enkel- en dubbelzijdige processen, onderverdeeld al naar de uitgebreidheid van het proces.

	enkelzijdig		dubbelzijdig	
	aantal	%	aantal	%
Minimal lesions	147	27	28	6
Moderately advanced lesions	342	62	230	50
Far advanced lesions	62	11	202	44

Onder de dubbelzijdige processen komen meer uitgebreide lesions voor, dan onder de enkelzijdige. Het interesseert ons nu vanzelfsprekend ook, of er tussen de lesions onderling een verschil in gewichtsverdeling bestaat. Tabel 77b geeft ons daarover een beeld.

Inderdaad valt het voor beide geslachten direct op, dat hoe uitgebreider de lesion is, des te lager wordt het percentage patienten dat een normaal gewicht heeft.

Kon Griep geen correlatie aantonen tussen proces en gewicht, wel zag hij, dat de prognose gunstiger werd naarmate het gewicht van de patienten hoger was.

Verdelen wij, per lesion, de patienten in twee gewichtsgroepen:

- a. gewicht niet lager dan 5 kg onder het normale gewicht,
 - b. gewicht meer dan 6 kg onder het normale gewicht,
- dan blijken de mortaliteitscijfers van beide groepen een sterk significant verschil te vertonen ($p < 0.005$).

Samenvattend mogen wij dus zeggen, dat met een toenemende uitgebreidheid van het proces de gewichten van de patienten lager zijn. Tevens, dat bij patienten met een proces van een bepaalde uitgebreidheid, de prognose slechter wordt, naarmate hun gewicht lager is.

Hoofdstuk XII

DE BETEKENIS VAN DE BEZINKINGSSNELHEID DER RODE BLOEDLICHAAMPJES VOOR DE PROGNOSE VAN DE OPEN LONGTUBERCULOSE

Van iedere tuberculose-patient wordt regelmatig bloed afgenomen om de B.S. te kunnen bepalen. Deze handeling doet de vraag opkomen, of de uitslag van deze proef ons iets kan mededelen over de prognose van het ziekteproces.

Bij de bestudering van de omvangrijke literatuur over dit onderwerp valt het op, dat de meningen hierover verdeeld zijn. Sommigen vinden bij een hoge B.S. een slechtere prognose (89, 94), anderen kunnen dit niet bevestigen (95).

Deze controverse is wel te begrijpen, wanneer wij zien, dat bij een sterk uitgebreid proces een normale B.S. kan voorkomen, en omgekeerd (43).

Uit ons onderzoek (tabel 79) — waarbij wij met de activiteit van het proces geen rekening gehouden hebben — blijkt, dat hoe uitgebreider het proces is, des te hoger het percentage met hoge B.S. wordt. Dat dit niet op toeval berust, toont een statistische bewerking aan ($p < 0.001$). Mogelijk ligt de oorzaak in het in meerdere mate aanwezig zijn van cavernen bij de uitgebreide processen (95), doch wij hebben dit niet aan een nader onderzoek onderworpen.

Tabel 79
Verband tussen bezinkingssnelheid en uitgebreidheid van het proces.

B.S. 1e mm	aantal pat	0-20 mm		21-40 mm		41-60 mm		meer dan 60 mm	
Lesion		a	%	a	%	a	%	a	%
Min. lesions	119	82	69	22	18	11	10	4	3
Mod. adv. lesions	499	224	45	141	28	63	13	71	14
Far adv. lesions	249	44	18	50	20	60	24	95	38

Bezien wij het verband tussen B.S. en mortaliteit (tabel

Tabel 80
Mortaliteit binnen drie jaar na diagnose, en de bezinkingssnelheid.

B.S. 1e uur	0-10 mm			11-20 mm			21-30 mm			31-40 mm		
	a	o	%	a	o	%	a	o	%	a	o	%
Min. lesions	61	1	1.6	21	-	-	13	-	-	9	-	-
Mod. adv. lesions	120	4	3.3	104	9	8.6	80	9	11.2	61	5	8.2
Far adv. lesions	18	5	27.8	26	5	19.2	27	9	30.0	23	9	40.0
Totaal	199	10	5.0	151	14	9.0	120	18	15.0	93	14	15.0
Griep			15.0			28.0			25.0			32.0
B.S. 1e uur	41-50 mm			51-60 mm			61-70 mm			71- mm		
	a	o	%	a	o	%	a	o	%	a	o	%
Min. lesions	6	-	-	5	-	-	-	-	-	4	-	-
Mod. adv. lesions	33	3	9.1	30	5	16.7	16	4	25.0	55	14	25.5
Far adv. lesions	30	15	50.0	30	10	33.3	14	6	43.0	81	50	61.7
Totaal	69	18	26.0	65	15	23.0	30	10	33.0	140	64	46.0
Griep			43.0			47.0			50.0			57.0

80), dan valt allereerst op, dat voor elke „B.S. -groep” de sterfte toeneemt met de uitgebreidheid van het proces.

Tevens krijgen wij voor elk der drie lesions apart, zowel als voor het totaal der afwijkingen, evenals Griep, de indruk, dat hoe hoger de B.S. is, des te groter de mortaliteit wordt; evenwel blijken de verschillen in het geheel niet significant te zijn.

Wij onderschrijven dan ook Griep's conclusie, dat de B.S. een belangrijk hulpmiddel kan zijn voor de diagnostiek, vooral ter bepaling van de ernst en de activiteitsverschijnselen van het proces; maar dat per lesion een hoge B.S. niet een ongunstige prognose behoeft te betekenen en omgekeerd.

Hoofdstuk XIII

DE INVLOED VAN EEN VROEGER DOORGEMAAKTE PLEURITIS EXSUDATIVA OP DE PROGNOSE VAN EEN LATERE OPEN LONGTUBERCULOSE

"Pleurisy with effusion is not an isolated local infection, but part of a generalized infectious process" — Roper.

De frequentie van het ontstaan van een phthisische longtuberculose na een doorgemaakte pleuritis exsudativa wordt in de literatuur verschillend beoordeeld. Weyel (219) zag zowel de tuberculose-morbiditeit als de mortaliteit toenemen, indien ten tijde van de pleuritis Röntgenologisch parenchymshaduwen aanwezig waren. Volgens Kennedy schijnt dit in 30% der gevallen voor te komen (122).

Griep (90) zag zelfs, dat wanneer de pleuritispatient „schone longen” had, er later geen enkele patient longafwijkingen kreeg; v. Vliet (211) kon dit niet bevestigen.

Het percentage van de patienten met een pleuritis exsudativa tuberculosa, dat later longtuberculose krijgt, wordt verschillend opgegeven, en varieert van 4.8 - 49% (84, 90, 122, 172, 211, 219).

De meeste auteurs vinden voor de pleuritis-patienten een leeftijd van 15-30 jaar. Roper c. s. (172) vermelden nog, dat bij de pleuritispatienten die jonger waren dan 25 jaar, zich vaker tuberculose ontwikkelde, dan bij de ouderen. Tevens viel het hun op, dat hoe langer de patienten met hun pleuritis bedrust hielden, hoe minder vaak zij post-pleuritische tuberculose kregen. Bij een kuur, die korter duurde dan 6 maanden, kreeg 91% tuberculose binnen de 5 jaar, duurde de kuur langer dan 6 maanden, dan bedroeg dit percentage 31%.

Wij gaan nu na, hoeveel procent van de patienten met longtuberculose vroeger een pleuritis exsudativa hebben gehad. In ons materiaal was dit 16% van alle patienten,

anderen noemen 9,1% en 14,2% (89, 174). Hoeveel jaren liggen er nu tussen de pleuritis en de later optredende longafwijkingen?

De meesten van bovengenoemde auteurs zien praktisch geen langer interval dan 5 jaren. Ons materiaal geeft, onderverdeeld naar dubbelzijdige en enkelzijdige pleuritiden, het volgende beeld (tabel 81).

Tabel 81
Interval tussen pleuritis en longafwijkingen
i. v. m. de localisatie van de pleuritis.

	Longafwijkingen treden op:					
	binnen 5 jaar		tussen 6 en 10 jaar		later dan 10 jaar	
	a	%	a	%	a	%
Na een dubbelzijdige pleuritis	11	86	1	14	0	0
Na een linkszijdige pleuritis	35	45	20	25	21	30
Na een rechtszijdige pleuritis	41	57	17	23	16	20

Wij zien nu, dat wanneer na een dubbelzijdige pleuritis exsudativa afwijkingen in de long optreden, dit sneller geschiedt, dan na een enkelzijdige pleuritis. Of deze laatste links- of rechtszijdig was, maakt geen verschil. Ook blijkt uit deze tabel, dat meer dan 50% der afwijkingen binnen 5 jaar na de pleuritis optreedt, wat ook door anderen is beschreven (172, 219). Het langste interval in ons materiaal was 34 jaar. Dat bij veel van onze patienten het interval langer is dan 5 jaar, komt wellicht, omdat wij rekenen tot het tijdstip, waarop de patient positief is geworden. Hadden wij — evenals de meeste auteurs — ook gerekend tot het tijdstip, waarop het longproces ontdekt werd, dan zou ongetwijfeld het percentage patienten met een interval korter dan 5 jaar, groter zijn geweest.

Alvorens nu de invloed van een doorgemaakte pleuritis op de prognose van de open longtuberculose te bespreken, willen wij eerst weergeven, hoe in ons materiaal het verband ligt tussen de pleuritis en de aard van de later gevonden longafwijkingen (tabel 82).

Nu zien wij, dat een dubbelzijdige pleuritis geen ernstiger longproces tot gevolg heeft dan een enkelzijdige pleuritis, en tevens dat de verdeling in ernst van de opgetreden longprocessen na een pleuritis precies dezelfde is, als voor het gehele patientenmateriaal.

Tabel 82
Vroeger doorgemaakte pleuritis en aard van het proces.

	Min. lesions		Mod. adv. lesions		Far adv. lesions		Totaal	
	a	%	a	%	a	%	a	%
Dubbelzijdige pleuritis	6	43	6	43	2	14	14	100
Enkelzijdige pleuritis	27	18	79	53	42	29	148	100
Totaal	33	20	85	53	44	27	162	100
Gehele materiaal	176	17	572	57	263	26	1011	100

Een doorgemaakte pleuritis lijkt dus later geen invloed te hebben op de ernst van de optredende longtuberculose.

De localisatie van het longproces is ook vergeleken met de localisatie van de pleuritis (tabel 83).

Tabel 83
Localisatie van het longproces in vergelijking met die van de pleuritis exsudativa.

	Afwijkingen Linker long		Rechter long		Beide longen	
	a	%	a	%	a	%
Na linkszijdige pleuritis	33	44	7	11	34	45
Na rechtszijdige pleuritis	5	7	31	42	38	51
Na dubbelzijdige pleuritis	3	21	3	21	8	58

Bij een enkelzijdige pleuritis exsudativa blijken dus ongeveer 40% der longafwijkingen aan de homolaterale zijde gelocaliseerd te zijn, en ongeveer 50% dubbelzijdig. Dit geldt zowel voor de linkszijdige als de rechtszijdige exsudaten.

De dubbelzijdige pleuritiden geven in 60% der gevallen dubbelzijdige afwijkingen, en in 40% enkelzijdige processen, gelijk verdeeld over links en rechts. Een correlatie tussen de localisatie van het pleuraholte exsudaat en de localisatie van de later optredende parenchymafwijkingen is dus wel aannemelijk.

Griep zag de prognose van de longtuberculose niet verslechteren indien de patient vroeger een pleuritis exsudativa had doorgemaakt, ongeacht het feit, of de pleuritis lang of kort geleden was gediagnostiseerd.

Hoe is dit bij onze patienten? (tabel 84).

Voor de mod. adv. en de far adv. lesions lijkt het alsof

Tabel 84
Vroeger doorgemaakte pleuritis en haar invloed
op de mortaliteit van het longproces.

Pleuritis	1 t/m 5 jaar geleden			6 jaar of langer geleden			totaal		
Lesion	aantal pat.	overleden binnen 3 jr	%	aantal pat.	overleden binnen 3 jr	%	a	o	%
Min. lesions	19	-	-	14	-	-	33	-	-
Mod. adv. lesions	44	6	14	41	-	-	85	6	7
Far adv. lesions	25	15	60	19	6	32	44	21	48
Totaal	88	21	24	74	6	8	162	27	17

bij een langer interval tussen pleuritis en longproces, de mortaliteit afneemt, evenwel zijn de verschillen statistisch niet significant. Vergelijken wij de mortaliteit binnen drie jaar na diagnose van hen die een pleuritis hebben gehad en nu een mod. adv. lesion hebben, met de mortaliteit van patienten met een mod. adv. lesion zonder pleuritis-anamnese, dan blijken deze percentages te bedragen 7% en 11%; voor de far adv. lesions zijn deze cijfers 48% resp. 44%. Met de bovengenoemde bevinding van Griep komen dus onze uitkomsten overeen.

Een vroegere pleuritis exsudativa heeft dus geen prognostische betekenis voor een later manifest wordende longtuberculose, eveneens ongeacht of het tijdsinterval tussen beide ziekte-toestanden lang of kort is.

Bij een dubbelzijdige pleuritis blijkt dit tijdsinterval korter te zijn dan bij de enkelzijdige pleuritiden; bij ruim 70% is dit interval korter dan 10 jaar.

Het enkel- of dubbelzijdig gelocaliseerd zijn van de pleuritis vinden wij niet bepalend voor de ernst van het later optredende longproces, wél voor een homolaterale (bij dubbelzijdig exsudaat, bilaterale) localisatie hiervan.

Hoofdstuk XIV

RECIDIEVEN

"Chronische phthisis is nu eenmaal geneigd tot recidief,
onverschillig welke behandeling wordt toegepast"
Bronkhorst.

Wij verstaan onder een recidief, het opnieuw vinden van een Röntgenologisch actief proces, of een weer positief worden van het sputum; het proces kan dan röntgenologisch stationnair gebleven zijn.

Er worden vele factoren genoemd, die de recidiefkans kunnen beïnvloeden. Zonder volledig te zijn, willen wij enkele aan een nader onderzoek onderwerpen.

A. De aard van het proces, wanneer de patient voor het eerst open longtuberculose heeft

Chang (43) deed een vergelijkend onderzoek bij patienten, die tussen 1935 en 1945 uit het Rutland State Sanatorium waren ontslagen met in de laatste 6 maanden negatieve sputumkweken (A), zo nu en dan positieve sputumkweken (B) en tussen 1932 en 1935 ontslagen patienten met bij direct onderzoek negatief sputum (C). Hij vergeleek de percentages recidieven na 4 of meer observatiejaren van klinisch en röntgenologisch equivalente groepen (tabel 85).

Tabel 85
Percentage recidieven (volgens Chang).

Afwijkingen bij binnenkomst	A	B	C
Minimal lesions	11	21	21
Moderately advanced lesions	20	32	38
Far advanced lesions	27	52	57

Duidelijk blijkt hieruit, dat de recidiefkans groter wordt, bij een toenemende uitgebreidheid van het proces tijdens

de diagnose. Dit vinden wij ook elders in de literatuur beschreven (4, 119, 185, 190, 204). Stephens (191) kan het alleen bevestigen bij de mannelijke patienten, niet bij de vrouwelijke. De gegevens uit ons materiaal zijn weer-gegeven in tabel 86.

In tegenstelling tot bovengenoemde auteurs, kunnen wij geen duidelijk verband zien tussen de uitgebreidheid van het proces bij diagnose en de latere recidiefkans, wanneer de patienten met een bepaalde sputum-status ontslagen zijn. Enkel voor de kweeknegatief ontslagen patienten uit de jaren 1940-1947 zien wij – alleen wat de na 4 jaar optredende recidieven betreft – een toename al naar de lesion uitgebreider is. Eveneens geldt dit voor de kweeknegatief ontslagenen uit de jaren 1947-1952, doch hier alleen voor de recidieven in de eerste vier jaren.

In nauw verband met het proces, staat de uitslag van het sputumonderzoek bij opname.

B. „Sputum”-onderzoek bij opname

Of het sputum bij opname negatief of positief is, zou volgens sommigen geen invloed hebben op de latere recidiefkans (6, 146). Aangezien wij alleen de open longtuberculose behandelen, is eigen onderzoek hierover niet verricht. Wel hebben wij kunnen aantonen, tabel 21, dat van de patienten met een bepaalde lesion en met direct positief sputum bij diagnose, evenveel negatief ontslagen zijn, als van de kweekpositieven bij diagnose, en dit is, zoals wij onder D. zullen zien, voor de recidiefkans bepalend.

C. De aard van het proces bij ontslag

Dat een proces, negatief bij ontslag, een grote recidiefkans heeft, wanneer er bij röntgenologisch onderzoek activiteitsverschijnselen aantoonbaar zijn, is te verwachten, en wordt ook door verscheidene auteurs beschreven (44, 190, 204).

Aangezien wij niet de beschikking hadden over alle ontslagfoto's van de door ons bestudeerde patienten, hebben wij hierover geen onderzoek kunnen verrichten.

Tabel 86
Recidieven naar "Lesion" bij opname, en sputum-uitslag bij ontslag.

	Sputum bij ontslag negatief	Aantal negatief ontslagen patienten 1940 t/m 1946	Hiervan kregen een recidief:						Aantal negatief ontslagen patienten 1947 t/m 1951	Hiervan kregen een recidief:			
			eerste 4 jaren		na 4 jaren		na 4 jaren			eerste 4 jaren		na 4 jaren	
Min. lesions	direct kweek	13 19	3 1	23 5	6 1	46 5	4 48	- 5	- 10	- 5	- 10		
Mod. adv. lesions	direct kweek	72 103	18 18	25 18	22 14	31 14	28 181	7 30	25 17	- 14	- 8		
Far adv. lesions	direct kweek	16 32	3 3	19 9	4 10	25 31	1 58	- 13	- 22	- 3	- 5		
Totaal lesions	direct kweek	101 154	24 22	24 14	32 25	32 16	33 287	7 48	21 17	- 22	- 8		
Totaal direct- en kweekonderzoek		255	46	18	57	22	320	55	17	22	7		
								40 %				24 %	

D. „Sputum”-onderzoek bij ontslag

Uit de literatuur kunnen wij de volgende vergelijking opstellen:

directpos. $\geq$ kweekpos. $\geq$ directneg. $>$ kweekneg.

(> betekent: meer recidieven; = betekent evenveel recidieven.)

Deze verhoudingen komen wij in vele artikelen tegen (1, 6, 43, 146, 169, 184, 190, 192, 204) en in tabel 85.

Hoe „positiever” het „sputum” bij ontslag is, des te hoger blijkt het percentage recidieven te zijn.

Ook de patienten, die niet opgeven, zouden nog vrij veel recidieven hebben, evenveel als de patienten die kweekpositief zijn bij ontslag (94, 204).

Gedeeltelijk is dit misschien te verklaren door de bevinding dat veel patienten, die niet opgeven, toch een positieve maagkweek hebben (97).

Aangezien van onze patienten maar weinigen met positief sputum ontslagen zijn, kunnen wij alleen vergelijken de directnegatief met de kweeknegatief ontslagen patienten.

Van de positief ontslagen patienten noemen wij alleen de recidiefcijfers, een tabellarische rangschikking is niet mogelijk.

Directpositief - 12 patienten, geen recidieven;
sputumkweek positief - 18 patienten, 1 recidief;
maagkweek positief - 6 patienten, 2 recidieven.

De tabellen 86 t/m 89 geven onze bevindingen weer, en laten duidelijk zien, dat de patienten met directnegatief sputum bij ontslag een aanzienlijk grotere recidiefkans hebben, dan de patienten, die kweeknegatief uit de behandeling ontslagen zijn.

Een verschil in recidiefkans tussen sputumkweek-negatieven en maagkweek-negatieven bij ontslag, hebben wij niet kunnen aantonen (tabel 89).

Behandeling en recidieven

Met de invoering van de nieuwere behandelingsmethoden werd niet alleen de verwachting uitgesproken, dat de mortaliteit van de patienten met open longtuberculose zou afnemen, maar eveneens de kans om een recidief te krijgen.

Door de collaps- en chemotherapie, lijkt inderdaad de mortaliteit afgenomen te zijn, evenwel zouden de recidiefpercentages nog even hoog zijn als voorheen (4, 5, 190). Daarom vestigde men alle hoop op de resultaten van de resectiebehandeling. Nu lijken inderdaad de recidiefcijfers hier lager te liggen (42, 64, 145, 155, 158, 176, 178, 187, 204). Dijkstra (64) e.a. pleiten daarom zelfs voor de resectiebehandeling van paucibacillaire patienten, welke immers, zoals wij in de literatuur beschreven vinden, nog een hoge recidiefkans hebben. Michgelsen (145) vindt 37,1% recidieven wanneer de kweken af en toe positief zijn, tegen 13,2% wanneer de kweken geregeld negatief zijn.

Dijkstra vindt dan binnen 5 jaar geen recidieven meer, wanneer deze minimaal-positieve patienten met een resectie behandeld zijn. Evenwel is de observatietijd nog kort; zelfs zijn er al aanwijzingen, dat ondanks de resectietherapie het percentage recidieven nog onverwacht hoog is. De recidiefkans na resectie neemt namelijk toe, naarmate het geopereerde proces ernstiger is, maar ook, wanneer men segmenten achterlaat welke tuberculeuze afwijkingen vertonen, en welke tot het bevatten van een actieve phthise gepredisposeerd zijn (apico-dors. segment van de bovenkwab, en apicale segment van de onderkwab) (5a, 110a).

Van uitermate groot belang schijnt de post-operatieve kuur te zijn. Tsutomu (204) vindt bij een nakuur korter dan 6 maanden — 20.8% recidieven; is deze langer dan 6 maanden — 10.7%; dit verschil is statistisch sterk significant.

Wij hebben van onze patienten nagegaan, welke de invloed is van rust, medicijnen en operatie op de recidiefkansen.

Zoals in Hoofdstuk V is beschreven, worden na behandeling met medicijnen en/of operatie meer patienten negatief ontslagen, dan na een zuivere rustkuur. Bovendien, wanneer zij negatief ontslagen zijn, blijkt het percentage recidieven binnen 5 jaar na het stellen van de diagnose open longtuberculose, na een rustkuur hoger te liggen dan na een medicijnkuur; het laagste percentage heeft de met een operatie behandelde groep (tabel 87).

Na 5 jaar zijn de getallen lager dan in de eerste 5 jaren, behalve bij de operatie patienten. Wij kunnen dus mis-

Tabel 87
Recidieven na behandeling (patienten uit de jaren 1940-1955).

Behandeling	Sputum bij ontslag	Aantal pat.	Recidieven			
			binnen 5 jaar na diagnose		na 5 jaar na diagnose	
			a	%	a	%
Rust	direct negatief	104	34	32.7	18	17.3
	kweek negatief	216	42	19.4	17	8.0
Medicijnen	direct negatief	4	1	25.0	-	-
	kweek negatief	215	29	13.5	4	1.9
Operatie	direct negatief	31	5	16.1	7	22.6
	kweek negatief	198	21	10.6	16	8.1

schien zeggen, dat bij de geopereerde patienten de recidieven meer uitgesteld worden.

Van de patienten, die met medicijnen resp. operatie zijn behandeld, hebben er dus minder een recidief gekregen dan van hen, die alleen met rust zijn behandeld.

Dit moet dan ook blijken, wanneer wij de recidiefkansen vergelijken van Sanatorium- en Ziekenhuiskuur enerzijds en thuiskuur anderzijds, omdat de thuiskuurders bijna alleen met rust behandeld werden, en de Sanatoriumpatienten practisch altijd medicijnen toegediend kregen en/of geopereerd werden (tabel 88).

Inderdaad blijkt, dat het percentage recidieven van de Sanatoriumpatienten iets lager ligt dan van de thuiskuurders, wanneer zij negatief ontslagen zijn, maar het verschil vervalt of wordt minder duidelijk, wanneer er 4 jaren na het stellen van de diagnose verlopen zijn.

Het geslacht

Vele auteurs vinden de recidiefpercentages bij de mannelijke patienten hoger dan bij de vrouwelijke patienten met open longtuberculose (119, 191, 204).

Ook in ons materiaal blijkt dit het geval te zijn (tabel 88), vooral voor de in de jaren 1940 t/m 1946 negatief ontslagen patienten. In de jaargroep 1947 t/m 1951 evenwel blijkt dit verschil minder groot, en blijken soms de mannelijke patienten een lager recidiefpercentage te hebben dan de vrouwelijke patienten. Waaraan dit verschijnsel is toe te schrijven, is niet duidelijk uit de ge-

Tabel 88
Recidieven naar kuurplaats, geslacht en sputum bij ontslag.

Plaats van behandeling	Geslacht	Sputum bij ontslag negatief:	Aantal negatief ontslagen patienten 1940 t/m 1946	Hiervan kregen een recidief:			Aantal negatief ontslagen patienten 1947 t/m 1951	Hiervan kregen een recidief:				
				eerste 4 jaren		na 4 jaren		eerste 4 jaren		na 4 jaren		
				a	%	a		%	a	%		
Sanatorium en Ziekenhuis	mannen vrouwen	direct kweek direct kweek	30	6	20	14	47	11	1	10	-	
			91	10	11	20	22	155	21	14	9	6
			25	4	16	5	20	2	-	-	-	9
			52	12	23	5	10	105	18	17	9	-
Totaal	mannen en vrouwen	direct kweek	55	10	18	19	35	13	1	8	-	
			143	22	15	25	17	260	39	15	18	7
Niet of Thuis	Mannen vrouwen	direct kweek direct kweek	30	11	37	9	30	13	5	3	-	
			6	-	-	-	-	13	7	38	3	23
			16	3	19	4	25	7	1	15	-	-
			5	-	-	-	-	14	2	14	1	7
Totaal	mannen en vrouwen	direct kweek	46	14	30	13	28	20	6	30	-	
			11	-	-	-	-	27	9	33	4	15

gevens, die ons ter beschikking staan. Is het omdat de mannen een zwaarder beroep uitoefenen na hun kuur, of ontzien zij zich minder dan de vrouwen? In de aard van het proces, de plaats, duur en aard van de behandeling kan het niet liggen zoals wij hebben kunnen aantonen, zodat het veronderstellen van een verschil in weerstand tussen mannen en vrouwen, na de kuur (en wellicht ook daarvoor), aannemelijk wordt.

Frequentie van het aantal recidieven

Volgens sommige onderzoekers, neemt het percentage recidieven in de loop der jaren toe (152), anderen nemen een vermindering waar (6, 191). Wij zien (tabellen 86 en 88), dat het percentage recidieven van de negatief ontslagen patienten uit de jaren 1940 t/m 1946 (groep I), vrijwel gelijk is aan dat uit de jaren 1947 t/m 1951 (groep II), echter alleen wat betreft de recidieven binnen 4 jaar na het stellen van de diagnose open longtuberculose.

Later dan 4 jaar na de diagnose is in groep II het percentage recidieven aanmerkelijk lager dan in groep I. Bovendien valt op, dat van de patienten uit groep I het percentage recidieven, dat optreedt binnen 4 jaar na diagnose, lager is dan het percentage na 4 jaar. Bij de patienten uit groep II is precies het omgekeerde het geval, zowel bij de direct- als bij de kweeknegatief ontslagen patienten.

Het aantal late recidieven is dus in de loop der jaren aanzienlijk afgenomen.

Nemen wij dan de recidieven van groep I bij elkaar, en die van groep II, dan krijgen wij de percentages 40% resp. 24%, dus ook een afnemning van het totaal aantal recidieven.

Tenslotte hebben wij nagegaan hoe de recidiefkansen zijn, wanneer de patient een bepaald aantal jaren na de ziekte geen recidief heeft gehad (tabel 89).

Nu blijkt, dat na het 4e jaar na de diagnose, de recidiefkansen afneemt, evenwel krijgt van de directnegatief ontslagen patienten na 8 jaar nog 13% van hen die in leven zijn, een recidief; waarlijk nog een hoog percentage.

Tabel 89

Recidiefkans na ... observatiejaren, al naar de sputum-uitslag bij ontslag.

Sputum bij ontslag	Observatiejaren:												
		I			II			III			IV		
	A	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
directnegatief	139	139	1	0.7	137	12	8.8	136	10	7.3	132	10	7.7
sputum kweeknegatief	344	343	3	0.9	342	11	3.2	338	16	4.7	333	11	3.3
maag kweeknegatief	286	286	3	1.0	284	8	2.8	283	17	6.0	280	10	3.6

Observatiejaren:

Sputum bij ontslag	V			VI			VII			VIII			> VIII		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
directnegatief	128	7	5.5	125	6	4.8	124	2	1.6	123	2	1.6	115	15	13
sputum kweeknegatief	332	10	3.0	329	9	2.7	329	3	1.0	327	-	-	320	9	3
maag kweeknegatief	277	3	1.1	274	8	2.9	274	1	0.4	274	2	0.8	273	5	2

N.B. A = aantal negatief ontslagen patienten (diagnosejaren 1940 t/m 1954)

a = A verminderd met hen die in dat of in de vorige jaren overleden, of uit het gezicht verdwenen zijn

b = aantal dat hiervan in dat jaar een recidief kreeg.

c = percentage recidieven.

S A M E N V A T T I N G

Wij hebben in deze studie een nader onderzoek ingesteld naar de prognose van 1011 Consultatie Bureau patienten met open longtuberculose. Bij deze patienten is de diagnose gesteld tussen 1 januari 1940 en 31 december 1954, terwijl zij werden vervolgd tot 31 december 1955. Van hen hadden 729 directpositief sputum, en van 282 waren alleen de maag- en/of sputumkweek positief. Door het maken van deze onderscheiding was het mogelijk om na te gaan, of er tussen de directpositieven en de kweekpositieven prognostische verschillen bestaan.

De tuberculeuze afwijkingen werden ingedeeld in minimal-, moderately advanced-, en far advanced lesions, volgens de maatstaven van de National Tuberculosis Association in Amerika.

Nu blijkt, dat vooral na 1945 voor elke lesion de mortaliteit sterk daalt, en aanzienlijk lager is dan die, in de jaren 1920-1935 (welke periode door Griep was bestudeerd).

Wel nemen de sterfte- en de recidiefkans toe, naarmate de lesion uitgebreider is, maar het maakt geen verschil, of de patient met een bepaalde lesion direct- of kweekpositief is, bij het stellen van de diagnose open longtuberculose.

De verschillen in mortaliteit en recidiefkans worden namelijk hoofdzakelijk bepaald door het feit, of de patient positief of negatief uit de behandeling ontslagen wordt. Dit nu is bij de drie lesions verschillend. Hoe uitgebreider deze zijn, des te minder patienten worden negatief ontslagen, en zo heeft de uitgebreidheid van het proces bij het stellen van de diagnose dus directe invloed op de latere mortaliteit en de recidiefkans.

Tevens is gebleken, dat de directnegatief ontslagen patienten een grotere mortaliteit hebben en een grotere recidiefkans, dan de kweeknegatief ontslagenen.

De uitgebreidheid van het proces blijkt vooral de pro-

gnose bepalende factor te zijn. Aan begeleidende factoren zoals: B. S. E., een vroeger doorgemaakte pleuritis, de enkel- of dubbelzijdigheid van het proces, de links- of rechtszijdigheid van het proces, de aan- of afwezigheid van een caverne, of het aantal cavernen, wanneer de diagnose open longtuberculose wordt gesteld, kunnen wij – bij een proces met een bepaalde uitgebreidheid – geen duidelijk prognostische betekenis toekennen. Wel blijkt een laag gewicht de prognose ongunstiger te maken. Per lesion is de mortaliteit van de vrouwen groter dan van de mannen, en van de plattelandspatienten groter dan van de stadspatienten. Of de patient uit een al dan niet met tuberculose belaste familie komt, maakt geen verschil. De hogere sterfte der vrouwelijke patienten is moeilijk te verklaren. Mogelijk berust zij op het feit, dat de vrouwen die thuis blijven, daar minder goed kuren dan de mannelijke patienten. De prognostisch meest gunstige diagnose-leeftijd ligt tussen de 21 en 40 jaar.

Dat de mortaliteit van de open longtuberculose aan het dalen is, is zowel te danken aan het „massa-onderzoek”, waardoor de afwijkingen in een vroeg stadium worden ontdekt (gunstige prognose), maar ook aan de grote veranderingen in de behandelingsmogelijkheden.

Ieder jaar neemt het aantal negatief ontslagen patienten toe, en daardoor daalt de mortaliteit.

Een Sanatorium-behandeling is prognostisch gunstiger dan een kuur thuis of in een Ziekenhuis. Ook worden de in een Sanatorium behandelde patienten sneller negatief. Ongeacht de kuurplaats zien wij, dat een lange kuur betere kansen biedt, dan een korte kuur: dit geldt voor alle lesions.

De oorzaak hiervan ligt niet alleen in de plaats waar gekuurd wordt, maar ook in de aan deze plaats gekoppelde behandelingsmogelijkheden.

Een behandeling met medicijnen en/of operatie is praktisch alleen mogelijk, wanneer de patient in een Sanatorium wordt opgenomen, en nu is gebleken, dat door deze behandelingsmethoden het aantal negatief ontslagen patienten groter is, dan wanneer alleen met bedrust wordt behandeld.

Zijn de patienten eenmaal negatief ontslagen, dan werkt de aard van de behandeling nog door in de recidiefkansen.

De patienten die negatief zijn ontslagen na een behande-

ling met medicijnen en/of operatie, krijgen minder recidieven dan de na een rustkuur negatief ontslagenen. Gelukkig neemt het percentage recidieven af, vooral het percentage dat later dan vier jaar na het stellen van de diagnose open longtuberculose optreedt.

Wij mogen dus wel zeggen, dat blijkens ons onderzoek, de prognose van de open longtuberculose sterk verbeterd is. Dit schrijven wij toe aan de veranderingen in:

1. de beoordeling van het proces, door de invoering van het tomografisch onderzoek,
2. het bacteriologisch onderzoek, door het veelvuldiger toepassen van de kweektechniek,
3. de opsporing der patienten met behulp van het bevolkingsonderzoek, e.d.,
4. de behandelingsmethodiek.

Omdat deze vier factoren steeds samenwerken, is een goede statistische beoordeling van de betekenis van elk dezer factoren vrijwel ondoenlijk. Evenwel hebben wij getracht de waarde die deze factoren afzonderlijk voor de prognose van de open longtuberculose hebben, zo zuiver mogelijk te beoordelen.

Het is echter zeer goed mogelijk, dat er ook andere prognose-beïnvloedende factoren bestaan. Zo weten wij nog weinig of niets over de invloed welke de psychische en de somatische constitutie van de patient heeft op het beloop van zijn of haar proces, en over de betekenis van de sociale omstandigheden waarin de patient verkeert.

Ook is het nog een vraag, of de mate van virulentie van de bacterie prognose bepalend is, of niet.

Omdat de onderzoeksmogelijkheden op het Consultatie Bureau beperkt zijn, konden wij op al deze vragen geen antwoord geven. Hoewel een onderzoek naar de betekenis van bovengenoemde factoren uiterst moeilijk zal zijn, willen wij niet ontkennen, dat bij het slagen van een dergelijke poging, belangrijke gegevens naar voren kunnen komen, met behulp waarvan de prognose van patienten met open longtuberculose nog verbeterd kan worden. Zolang wij over deze materie niet voldoende ingelicht zijn, moeten wij op de reeds ingeslagen weg voortgaan en vooral onze aandacht wijden aan:

1. Bevordering van de vroege diagnostiek
 - a. bevolkings- en groepsonderzoek,
 - b. uitbreiding van het contactonderzoek,
 - c. geregelde tuberculinisering der bevolking.
2. Stimulering van de Sanatorium-behandeling, en het

niet eerder uit de behandeling ontslaan dan wanneer de patienten geruime tijd na het staken van de medicatie, negatieve kweken hebben gehad.

SUMMARY

In this study the medical histories of 1011 dispensary patients with open lungtuberculosis were analyzed in order to arrive at a conclusion concerning the prognosis. These patients were diagnosed as positive tuberculosis during the period of January 1, 1940 to December 31, 1954, and followed up until December 31, 1955. Seven hundred and twenty-nine of these patients were bacilli positive on direct examination (smear), while the remaining 282 patients had negative smears, but proved to have positive tuberculosis as either the cultures from sputum or from gastric lavage, or from both, gave positive results. It was possible to investigate whether there were prognostic differences in the progress of the disease between the tuberculous patients who were "smear-positive" and the patients who proved to be positive after culture procedures only.

The patients were divided into three groups, depending on the kind of lesions they showed. The lesions were divided into minimal, moderately advanced, and far advanced lesions. This was done in accordance with the rules as accepted by the National Tuberculosis Association of the United States of America.

After 1945 the mortality rate of all kinds of lesions decreased sharply. The mortality rate was considerably smaller during this period than during the years of 1920-1935, the latter period being studied by Dr. Griep. The relapsing and the mortality rates appeared to be higher when the lesions were more extensive. It has been shown that there were no differences whether the patients were direct-positive or only culture-positive at the time the diagnoses were made. The differences in the relapsing and the mortality rates depended mainly on the fact that the patients were still excreting bacilli when discharged from treatment. This varied with the patients, depending on the kind of lesions they showed (minimal, moderately advanced, or far advanced). The more extensive the lesions were, the less patients were discharged negative. It appeared that the extent of the process when the diag-

nosis was made, had a distinctive influence on the future relapsing and mortality rate. Patients who were discharged being direct-negative without culture procedures, had a higher relapsing and mortality rate than patients who had proved to be negative after culture procedures. The extent of the process was the factor that always primarily determined the prognosis. Other factors like the blood sedimentation rate, a former pleurisy, one or both lungs being affected, the left or the right lung being affected, the prevalence or absence of a cavity or the multiplicity of the cavities at the time the diagnosis was made, did not seem to have much prognostic value. But, the lower the body-weight of a patient with a certain lesion, the worse proved the prognosis to be. Female patients showed a higher mortality rate for all kinds of lesions than male patients. This mortality rate was also higher in patients from the rural areas than in patients from the cities. There were no differences as to whether the patients came from families with a high tuberculosis incidence or not.

The prognostically most favorable age was from 21 to 40 years. Thanks to the regularly performed "mass chest X-ray" examinations, and also to the great changes of the treatment, the mortality rate of the open lung-tuberculosis decreases. Because of the "mass chest X-ray" examinations the lung lesions were discovered in early stages which have a better prognosis.

Every year the number of patients discharged negative increases, causing the decrease of the mortality rate.

A sanatorium treatment is prognostically more favourable than in a general hospital or a home treatment. Sanatorium patients become sooner negative. A prolonged treatment gives better results for all kinds of lesions than a short one regardless of the institution where the patients are treated. The reason for this does not depend solely on the institution where the patients are treated, but also on the method of treatment applied in the institution concerned. A treatment with drugs and surgical if necessary, is practically only possible when the patients are admitted in a sanatorium with its special facilities. It appears that by these methods of treatment the number of patients discharged negative is higher than when treated with bed-rest only.

Fortunately the percentage of relapses decreases, especially the percentage of relapses occurring four or

more years after the diagnosis of open lung-tuberculosis had been made.

From our investigation we can safely say that the prognosis of the open lung-tuberculosis has improved greatly. We ascribe this to the following facts:

1. The determination of the process has been improved by the introduction of the planigraphical technic.
2. Culture technics are used more widely.
3. The detection of patients with the "mass chest X-ray" examinations.
4. Improved methods of treatment.

It is almost impossible to evaluate each of these four factors statistically as all four improved in the same period of time, but we have tried to do it for each component factor as well as possible. However, it is very likely that there are more factors which co-determine the prognosis. For example, we know very little about how the psychologic and the somatic constitution of the patient act on the tuberculous process. We also know very little of the influence of the social level of the patient on the progress of the disease. It is also dubious as to how the virulence of the bacilli co-determine the prognosis.

We have not been able to solve all these problems, partly because of the limitations of the dispensary. An investigation to evaluate the factors yet unknown, will be rather difficult, but important data might be collected and consequently the prognoses of the open lung-tuberculosis might improve further. As long as we are not sufficiently informed, we should continue in the same way and give our attention to:

1. Stimulating early diagnosis by:
 - a. "mass chest X-ray" examinations.
 - b. checking on more "contacts".
 - c. regular tuberculinizing of the population.
2. Stimulating of sanatorium treatment. Patients should not be discharged from treatment and control before a sufficient length of time has elapsed after the patient has stopped medication and culture-tests have remained repeatedly negative.

ZUSAMMENFASSUNG

Wir haben in dieser Arbeit die Prognose von 1011 Fürsorgestelle-patienten in Augenschein genommen. Bei diesen Patienten ist die Diagnose zwischen 1. Januar 1940 und 31. Dezember 1954 gestellt, während sie bis 31. Dezember 1955 beobachtet würden. Von diesen hätten 729 direct positives Sputum, von den anderen 282 waren nur die Magen- und (oder) Sputumkulturen positiv.

Durch diese Scheidung war es möglich zu ermitteln, ob zwischen Direktpositiven und Kulturpositiven prognostische Unterschiede bestanden.

Die tuberkulösen Veränderungen wurden eingeteilt in „minimal lesions, moderately advanced lesions und far advanced lesions“ nach dem Masstab der National Tuberculosis Association in Amerika.

Nun erweist sich, dass speziell nach 1945 für jedes Stadium die Mortalität stark abnimmt und wesentlich kleiner ist als in den Jahren 1920 - 1935 (welche Periode durch Gripe beobachtet wurde).

Wohl nehmen die Sterbe- und Recidivgefahr zu, je ausgebreiteter das Stadium ist, doch es bleibt bei der Diagnosestellung der offenen Lungentuberkulose gleich, ob der Patient in einem bestimmten Stadium direkt- oder Kulturpositiv ist.

Der Unterschied in Mortalität und Recidivgefahr wird nämlich hauptsächlich bestimmt durch die Tatsache, ob der Patient positiv oder negativ aus der Behandlung entlassen wird. Dies ist nun bei den drei Stadia verschiedenen. Je verbreiteter diese sind, desto weniger Patienten werden negativ entlassen und so hat der Umfang des Prozesses bei der Diagnosestellung also direkten Einfluss auf die spätere Mortalität und die Recidivgefahr. Ebenso wurde festgestellt, dass die direkt-negativ entlassenen Patienten eine grössere Mortalität- und Recidivmöglichkeit haben, als die kultur-negativ Entlassenen.

Der Umfang des Prozesses erscheint stets der prognosebestimmende Faktor zu sein. Den begleitenden Faktoren, so als: BSG, eine früher durchgemachte Pleuri-

tis, die Ein- oder Doppelseitigkeit des Prozesses, die Links- oder Rechtslokalisation desselben, die An- oder Abwesenheit einer Caverne oder die Zahl der Cavernen, wenn die Diagnose „offene Lungentuberkulose“ gestellt wird, können wir keine deutlich Prognose bestimmende Bedeutung zuerkennen. Wohl verschlimmert die Prognose, je niedriger das Gewicht der Patienten ist. Pro Stadium ist die Mortalität bei den Frauen grösser als bei den Männern und von den Landpatienten grösser als von den Stadtpatienten. Es besteht kein Unterschied ob der Patient aus einer tuberkulös belasteten Familie kommt oder nicht.

Das prognostisch günstigste Lebensalter zur Diagnostizierung liegt zwischen 21 und 40 Jahren.

Dass die Mortalität der offenen Lungentuberkulose im Fallen ist, ist sowohl den Massenuntersuchungen zu verdanken, wobei die Krankheitserscheinungen in einem frühen Stadium entdeckt werden (günstige Prognose) – aber auch den grössen Veränderungen in den Behandlungsmöglichkeiten.

Jedes Jahr nimmt die Zahl negativ entlassener Patienten zu und dadurch sinkt die Mortalität.

Eine Lungenheilanstaltsbehandlung ist prognostisch günstiger als eine Kur zuhause oder im Krankenhaus. Auch werden die Patienten der Lungenheilanstalten rascher negativ. Wir sehen jedoch unter allen Umständen, dass eine lange Kur bessere Resultate bietet als eine Kurze, dies gilt für alle Stadia.

Die Ursache liegt nicht nur darin, wo die Kur stattfindet, doch auch in dem Umfang der örtlichen Behandlungsmöglichkeiten. Eine medikamentöse Behandlung und (oder) Operation ist praktisch nur ausführbar, wenn der Patient in einer Anstalt aufgenommen wird und nun zeigte sich, dass durch diese Behandlungsmethode die Zahl der negativ entlassenen Patienten grösser ist als wenn die Behandlung nur aus Bettruhe besteht.

Sind die Patienten nach einer medikamentösen oder operativen Behandlung einmal negativ entlassen, sind Recidive seltener als nach einer Ruhekur negativ Entlassener. Glücklicherweise nimmt der Prozentsatz der Recidive ab und vor allem der Prozentsatz von Recidiven die mehr als vier Jahre nach der Diagnosestellung „offene Lungentuberkulose“ auftritt.

Wir dürfen also wohl feststellen, dass laut unseren Untersuchungen die Prognose der offenen Lungentuberkulo-

se stark verbessert ist. Dies erklären wir aus den Veränderungen in:

1. Beurteilung des Prozesses durch Einführung der tomographischen Untersuchung.
2. bakteriologischen Untersuchung (häufiger Anlegen von Bakterienkulturen).
3. Entdecken von Patienten mit Hilfe von Bevölkerungsuntersuchungen usw.
4. Der Behandlungsmethode.

Da diese vier Faktoren stets zusammengehören, ist eine gute statistische Beurteilung der Bedeutung jeder dieser Faktoren eigentlich nicht möglich. Trotzdem haben wir getrachtet, den Wert, den diese einzelnen Faktoren für die Prognose der offenen Lungentuberkulose haben, so genau als möglich zu beurteilen.

Es ist jedoch sehr gut möglich, dass auch andere, die Prognose beeinflussenden, Faktoren bestehen.

So wissen wir noch wenig oder nichts über den Einfluss, welchen die psychische und somatische Konstitution des Patienten auf den Lauf seines Prozesses hat, wie über die Bedeutung der sozialen Umstände in denen der Patient verkehrt.

Auch ist es noch fraglich ob der Virulenzgrad der Bakterien prognosebestimmend ist oder nicht.

Da die Untersuchungsmöglichkeiten im Fürsorgestelle begrenzt sind, könnten wir auf all diese Fragen keine Antwort geben.

Obwohl ein Untersuchen der Bedeutung obengenannter Faktoren äusserst schwierig sein wird, sind wir der Meinung, dass bei Gelingen eines solchen Versuches, wichtige Anweisungen ermittelt werden können, mit deren Hilfe die Prognose der Patienten mit offener Lungentuberkulose noch verbessert werden kann.

Solange wir über diese Materie nicht ausreichend im Bilde sind, müssen wir den eingeschlagenen Weg folgen und vor allem unsere Aufmerksamkeit richten auf:

1. Förderung der frühen Diagnostik
 - a. Bevölkerung- und Gruppenuntersuchungen.
 - b. Ausbreitung der Kontaktuntersuchung.
 - c. Regelmässige Tuberkulinisierung der Bevölkerung.
2. Stimulierung der Sanatoriumbehandlung und Entlassung erst wenn die Patienten lange Zeit nach Aufhören der medikamentösen Behandlung, negative Kulturen hätten.

LITERATUUR

1. ABELES, H., The significance of positive culture in apparently adequately treated Patients with Pulm. Tuberculosis - Am.Rev.of Tub. 1948, 58, 308.
2. ADLER, H. c.s., Tonsillar Swabculture in Lung Tub. - Act.Tub.Scand. 1951, 25, 78.
3. ANDERSEN BJARNE, On the duration of Fatal Pulm. Tub. - Act.Tub.Scand. 1950, 24, 1.
4. ALLING, D.W., Far advanced Tuberculosis - Am.Rev.of Tub. 1954, 70, 995.
5. ALLING, D.W., Moderately adv. Tub. - Am.Rev.of Tub. 1955, 71, 519.
- 5a. ASSEN, G.A.M.v., Resultaten van Long- en Pleuraresecties wegens Tuberculose - Diss. Leiden 1956.
6. BAART DE LA FAILLE, Onderz. naar de resultaten der Tub. behandeling in het Sanatorium "Berg en Bosch" - 1939, Diss. Utrecht.
7. BÄCKER, J.E., Mortality observed among cases of Pulm. Tub. - Act.Tub. Scand. 1939, 13, 1.
8. BARCLAY, W.R. c.s., Distribution and excretion of radio-active I.N.H. in Tub. patients - J.A.M.A. 1953, 151, 1384.
9. BARDSWELL and THOMPSON, Pulm. Tub., mortality after Sanat. treatment - 1919, Report no. 33, Medical Research Comm.
10. BARNET c.s., Brit. Journal exp.Path. 1953, 34, 568.
11. BARRIÉ, J., Quelques examens bact. de pièces de résections pour tub. pulm. - Le Poumon 1954, 10, 531.
12. BEACHAM, E.G. c.s., Chest Survey's of the Aged-Diseases of the Chest, 1952, 21, 102.
13. BENTLEY, F.J., Artificial Pneumothorax - Med.Research Council Spec. Series no 215.
14. BERG, G., The Prognosis of open Pulm. Tub. - Acta Tub.Scand. 1939, Suppl. 4.
15. BERG, G., c.s., The Statistics of Pulm. Tub. in Denmark 1925-1934 - Act. Tub.Scand. - Suppl. 3.
16. BERG, G., Tub. Behandlung mit Thiosemicarbazon - Acta.Tub.Scand. 1950, 24, 347.
17. BERGHAUSER PONT, J.A.W., Cavernedrainage vlg. Monaldi - Ned.T.v.Gen. 1947, 1355.
18. BERGHAUSER PONT, J.A.W. c.s., De Primaire open beh. van Tub. Cav. met "Flap-drainage" vlg. Eloesser - Ned.T.v.Gen. 1949, 1768.
19. BERGHAUSER PONT, J.A.W., Resultaten ook in het grensgebied der longresecties - Ned.T.v.Gen. 1953, 315.
20. BERNARD, E. c.s., La Presse Med. 1949, 57, 965.
21. BERNHEIM, J., L'évolution des Traitements de la Tub. Pulm. commune d'après les Entrées en Sanat. - Le Poumon 1953, 9, 249.
22. BICAL, R. c.s., Recherche des Bacilles de Koch par examen direct et cultures sur des Pièces d'exérèse - Le Poumon 1954, 10, 505.
23. BLICKMAN, J.R., Bezwaren van de chirurgische beh. bij Longtub. - Ned.T.v. Gen. 1954, 883.
24. BLANCO, F., Changes in the control of Tub. as a result of modern Therapy - Bull. of the Int.Union against Tub. 1954, 24, 289.
25. DE BLOEME, P.J.L. c.s., De leeftijd van Sanat. en C.B.patiënten gedurende de laatste 25 jaar.- Ned.T.v.Gen. 1946, 1107.
26. BLUHM, L., Is there any risk of infection from gastric-lavage-positives? - Act.Tub.Scand. 1947, 21, 70.
27. BOBROWITZ, I.D., The Significance of positive culture - Diseases of the Chest 1949, 16, 600.

28. BOEREMA, I., Clin. behandeling van Long Tub. - Ned. T.v.Gen. 1954, 879.
29. BOSWORTH, F.B. c.s., The After-History of Pulm. Tub. - Methods of Evaluation - Am.Rev.of Tub. 1954, 69, 37.
30. BRAEUNING c.s., Die Prognose des offenen Lungen Tub. 1933, Tbk.Biblioth. No 52.
31. BRAEUNING c.s., Prognose der offenen Tuberk. - 1936, Zsch.f. Tbk. 75, 305.
32. BRONKHORST, W., Spontane Cavernegenezing - Ned. T.v.Gen. 1947, 3350.
33. BRONKHORST, W., De Extra Pleurale Pneumothorax - Ned. T.v.Gen. 1948, 2245.
34. BRONKHORST, W., Chemotherapie bij caverneuze Phthisis - Ned. T.v.Gen. 1949, 3307.
35. BRONKHORST, W., c.s., De clin. betekenis v.d. Bacillendichtheid in Tub. sputum - Ned. T.v.Gen. 1949, 1299.
36. BRONKHORST, W., Algemene beschouwingen over de nieuwe chemotherapie bij Tub. - Digesta Antibiotica 1950, no 4.
37. BUENO, M.M., Diagnostic Bronchial.lavage in Tub. - Dis.of the Chest 1949, 16, 420.
38. CANADA, R.O., Three year Follow-up Study on 202 cases of Pulm. Tub. Treated with Streptomycin - Am.Rev.of Tub. 1950, 62, 563.
39. CANETTI, G. c.s., Le bacille de Koch dans les lésions Tuberc. Traitées par exérèse après chimiothérapie - Le Poumon 1954, 465.
40. CANETTI, G., Anatomical and bact. changes in Tuberc. lesions under the influence of antibiotics and chemotherapy - Bull.of the Int.Union against Tub. 1954, 24, 144.
41. CHADOURNE, P. c.s., Examens Bact. de Pièces d'exérèse Pour Tub. Pulm. Traitée par antibiotiques (lésions solides) - Le Poumon 1954, 511.
42. CHAMBERLAIN, J.M. c.s., - Journ. Thor.Surg. 1950, 20.
43. CHANG, R., Progn. Sign. of occasionally positive sputum after adeq. Treatment of Tub. - Am.Rev.of Tub. 1948, 58, 303.
44. CHANG, R., Minimal Pulm. Tub. - Am.Rev.of Tub. 1948, 58, 612.
45. CHAVES, A.D. c.s., A comparative study of the effectiveness of Laryngeal Swabs and gastric aspir. for the detection of M. Tub. in Chest Clin. Pat. - Am.Rev.of Tub. 1953, 64, 598.
46. Committee on Therapy - Am.Rev.of Tub. 1953, 1069.
47. CRAFOORD, C., Place and choice of surgical interventions in pulm. tub. treated with antib. and chemother. - Bull.of the Int.Union against Tub. 1954, 24, 144.
48. CUMMINGS, M.M. - Am.J.Publ.Health 1949, 361.
49. DEAKINS, D.D. c.s., A comparison of Tracheal and gastric-lavage in the culturing of Tub. - Am.Rev.of Tub. 1953, 68, 926.
50. DECKER - Am.Rev.of Tub. 1943, 47.
51. DEMPSEY, M., Decline in Tuberculosis - Am.Rev.of Tub. 1947, 56, 157.
52. DIAGNOSTIC STANDARDS - Nat.Tub.Ass. 1938.
53. DISTRICTS CONS.BUR. DELFT, Jaarverslagen 1944-1956.
54. DOMAGK, G., Stand en doel v.d. chemother. der Tub. - Ther.Med.Bayer 1954, 4, 75.
55. DONLBEN, P.G. c.s., Prim. Longtub. en haar gevolgen - Ned. T.v.Gen. 1953, 2444.
56. DOUGLAS, R. c.s., Thoracoplasty - 10 year follow-up - Am.Rev.of Tub. 1954, 69, 930.
57. DOUMA, J., Resistentie bepalingen in de kliniek - Ned. T.v.Gen. 1953, 322.
58. DRESSLER, S.H. c.s., Ambulation of patients with Pulm. Tub. under protection of chemother. - Am.Rev.of Tub. 1954, 70, 1030.
59. DROLET, G.J. c.s., Wither Tuberculosis - Dis.of the Chest 1952, 21, 527.
60. DUBOS, R., Viability of Tub.Bac. in vivo with and without chemother. - Am.Rev.of Tub. 1953, 67, 874.
61. DIJKSTRA, C., Uitkomsten bronchoscopie en -grafie, bij 128 patienten met pos. sputum - Ned. T.v.Gen. 1947, 3742.
62. DIJKSTRA, C., De uitkomsten v.d. medic. beh. bij 111 pat. met open (niet cavern.) longtub. - Ned. T.v.Gen. 1948, 3385.

63. DIJKSTRA, C., Hardnekkige uitscheiding van minimale hoeveelh. Tub. bac. bij clin. inact. geworden afw. - Ned.T.v.Gen. 1952, 690.
64. DIJKSTRA, C., Resectionther. for Paucibacillary Lung Tub. - Act.Tub. Scand. 1954, 29, 253.
65. EDWARDS, H.R. c.s., The Implications of changing Morb. and Mort. Rates from Tub. - Am.Rev.of Tub. 1950, 61, 39.
66. EERLAND, L.D., Resultaten van 650 resecties wegens longtub. - Ned.T.v. Gen. 1954, 892.
67. ELDERTON, W.P. c.s. (cit. Berg).
68. FALK, A. c.s., A Clin. and Bact. correlation of resected Pulm. Tub. lesions - Am.Rev.of Tub. 1954, 70, 689.
69. FELD, D.D. - Am.Rev.of Tub. 1944, 50, 481.
70. F.O.T.U. Delft, Jaarverslagen.
71. FRASER, H.S. - Brit.J. Tub. 1951, 172.
72. FREIMAN, D.G. c.s., Routine Examination of sputum for acid-fast bacilli - Am.Rev.of Tub. 1949, 59, 449.
73. FRIEDLANDER, S.O. c.s., A control-group for studying the endresults of Thoracoplasty - J.Thor.Surg. 1937, 6, 477.
74. FROSTAD, S., On the Reliability of the Laryngeal-swab method and the gastric-lavage method for Tub. Bac. Demonstration - Act.Tub.Scand. 1954, 29, 214.
75. FRUHLINGER, B. c.s., P.A.S. in sputum, Effect on culture for Tub. Bac. - Am.Rev.of Tub. 1953, 68, 42.
76. FURLONG, J.J. c.s., - Am.J.Med.Sci. 1942, 204, 674.
77. FÜRTH, E., Zur Frage der Lebensdauer bei aktiver Tub. - Beitrage z.Klin.der Tub. Bd. 76, 573.
78. GAD, U. c.s., Demonstration of Tub. Bac. by Laryngeal cult. - Act.Tub. Scand. 1944, 15, 89.
79. GALE, J.W. c.s., Pulm.resection in the Treatment of Tub. - Am.Rev.of Tub. 1949, 59, 10.
80. GAREGG, S., Comparative Studies of Pulm. Tub. in Oslo 1944-1953 - Act. Tub. Scand. 1955, 31, 51.
81. GENEESK.HOOFD-INSP., Jaarverslag 1950.
82. GERNEZ-RIEUX, Ch., Étude Bact. des Lésions Tub. Enlevées par exérèse - Le Poumon 1954, 523.
83. GERRITS, J.C., Tub. Bact. in sputum of nuchtere maaginhoud zonder long-afw. op de Rb.foto - Ned.T.v.Gen. 1948, 988.
84. GERTH, H., Prognose Pleuritis exs. - Zsch.für Tbk. 1952, 100, 335.
85. GILJE, A. - Nord.Med. 1948, 40, 1995.
86. GOLDMAN, A. c.s., A Clin. and Bact. correlation of resected Pulm. Tub. lesions - Am.Rev.of Tub. 1954, 70, 285.
87. GORDON-WILKINS, E., Tub. bij bejaarden in Eng. en Wales - Ref. Ned.T. v.Gen. 1956, 1820.
88. GRENVILLE-MATHERS, R., Cavitation in Pulm. Tub. - Tubercle 1947, 139.
89. GRIEP, W.A., De prognose van de open longtub. - Diss.Amsterdam 1939.
90. GRIEP, W.A., Pleuritis exs. - Gen.Bladen 1941, 38, IV.
91. GRIEP, W.A., The Influence of chemo-antibiotic treatment on the cultural-ability of Tub.bacilli - Act.Tub.Scand. 1956, 32, 7.
92. GRIEP, W.A., De plaats van het bevolkingsonderzoek en groepsonderzoek in de Tub. bestrijding - Tijdschr.Soc.Gen. 1956, 15, 429.
93. GULLBRING, A., - Act.Med.Scand. 1937, 93, 168.
93. CUSSENHOVEN, G.A., De prognose v.d. Initiele longtub. - Diss.Leiden 1949,
95. HAARHØJ, J. c.s., Continued invest. into the Treatment and Progn. of non-cavitating Tub. Chest-lesions - Act.Tub.Scand. 1950, 24, 244.
96. HAAS, B.C.DE, - Gen.Tijdsch.Ned.Indië 1938, 78, 2106.
97. HALLO, H.C., Tuberkelbacillen in de maaginhoud - Diss. Utrecht 1948.
98. HEDVALL, Tuberculosis Incipiens - Act.Med.Scand. 1946, Suppl. 181, 1, 165.
99. HEERFORD, J.W., Thoracoplasty for Pulm. Tub. - Lancet 1941, 1, 693.
100. HEILMEYER, L. c.s. - Münch.Med.Wschr. 1952, no. 26, 101.

101. HEKKING, A.M.W., Wat is de clin. en epidem. waarde v.d. pos. kweek? - Ned.T.v.Gen. 1949, 2010.
102. HEKKING, A.M.W., Clin. resultaten met PAS - Ned.T.v.Gen. 1951, 3289.
103. HEKKING, A.M.W., Clin. ervaringen met INH - Ned.T.v.Gen. 1953, 2494.
104. HENDRIKS, Ch.A.M., Ervaringen met de open cav. beh. vlg. Maurer - Ned.T.v.Gen. 1953, 1837.
105. HENNEMAN, A.J., Collaps-ther. bij long-tub. - Ned.T.v.Gen. 1949, 2003.
106. HERTZ, C.W., Progn.spont.Kaverne Heilung - Zschr.für Tbk. 1952, 34.
107. HEYCOP TEN HAM, M.W.v., Vergelijking v.d. sterfte aan long.tub. voor mannen en vrouwen - Tegen de Tub. 1955, 3, 54.
108. HEYNSIUS VAN DEN BERG, M.R. - Mnd.schrift Kindergeneesk. 1935, 5, 133.
109. HIRDES, J.J., Bronchspirometrie - Ned.T.v.Gen. 1951, 1400.
110. HIRDES, J.J., Longfunctie na lobectomie en segm. resectie wegens long-tub. - Ned.T.v.Gen. 1952, 299.
- 110a. HIRDES, J.J., Sterfte, verwikkelingen en recidieven bij de resectietherapie wegens longtuberculose - Ned.T.v.Gen. 1956, 3678.
111. HOLM, J. c.s. - Act.Tub.Scand. 1941, 15, 47.
112. HÖRLEIN-JAHNKE, Ein Jahr Beh. der Lungen Tub. mit INH - Z. Tub. 1953, 102, 135.
113. HOWARD, W.L. c.s., The Role of Pulm. cavitation in the Development of Bact. Resist. to Strepto. - Am.Rev.of Tub. 1949, 59, 391.
114. HOWLETT, K.S. c.s., Sensitivity of Tub. bac. to Strepto. - Am.Rev.of Tub. 1949, 59, 402.
115. HUET, G.J. - Mnd.schr.Kindergen. 1936, 5, 149.
116. HURREL, G.A., A Review of Artif. Pneumothorax cases - Tubercle 1932, 13, 542.
117. ICKERT, c.s. - Ärtzl. Wschr. 1951, 905.
118. KÄLQVIST, J., Thoracoplasty in Middle aged and elderly Patients - Act. Tub.Scand. 1955, 31, 1.
119. KALT, R.C. c.s., Onderzoek naar Recidief bij Tub. - Publ. N.S.V. en K.N.C.V.t.b.d. Tub. 1955.
120. KAMMEN, D.P.v., c.s., De Beh.v. Tub., in het bijzonder van tub. verand. v.h. bronchuslijmvlies, met Tubercazon - Ned.T.v.Gen. 1955, 3831.
121. KAYNE, G.G. c.s. - Brit.Med.J. 1939, 1, 1170.
122. KENNEDY, A.C. c.s., Prognosis in pleural effusion - Glasgow Med.J. 1949, 325.
123. KEYZER, S., Bronchitis Tub. - Ned.T.v.Gen. 1948, 230.
124. KINSELLA, T.J. c.s., Thoracoplasty in the Treatment of Pulm. Tub. - Am. Rev.of Tub. 1949, 59, 113.
125. KLEE, Ph., Tuberk.bekämpfung und INH - Deutsche Med. Wschr. 1953, 587.
126. K.N.C.V. t.b.d. Tuberc. Over Morbiditeit en Mortaliteit - 1955, Jaarverslag no 52.
127. KOSTERS, J.B., Speleotomie - Ned.T.v.Gen. 1949, 3785.
128. KRAAN, J.K. c.s., Klierperforaties als oorzaak van zwak pos. sputum bij Tub. - Ned.T.v.Gen. 1950, 2588.
129. KRAAN, J.K., Moderne med. beh. v. Long Tub. - Ned.T.v.Gen. 1954, 3062.
130. KRAMER, C.H., Effect of Human Gastric Juice on Tub.Bact. - Am.Rev.of Tub. 1946, 53, 385.
131. LANGEN, C. de, Chron. pos. kweek bij longtub. - Ned.T.v.Gen. 1952, 940.
132. LARMOLA, E., A Follow-up Study of Patients Treated in a Tub. Sanat. - Act. Tub.Scand. 1951, 25, 227.
- 132a. LAROS, C.D., De prognose van de pneumonectomie patient - Diss. Groningen 1956.
133. LASAR DUNNER, c.s., Spontaneous Healing in Pulm. Tub. - Act.Tub. Scand. 1951, 26, 363.
134. LEE, J.v.d., Sterfte aan Tub. vóór en na de oorlog - Tegen de Tub. 1951, no 4.

135. LEE, J.v.d., De sterfte aan Tub. 1901-1950 - Gedenkboek Ned.Centr.Ver. 1953.
136. LEES, A.W. c.s., De waarde v.d. bronchusspoeling voor het opsporen van tub. bac. - Lancet 1955, 2, 800.
137. LINDENBERG, H., Lungen-Tuberkulose - Beitr.z.Klin.der Tbk. 1951, Bd. 105.
137. LOWE, C.R., Recent Trends in survival of Pat. with respir. tuberc. - Brit. J.Prev.Soc.Med. 1954, 91.
138. MAGNUS, K. c.s., Verg. onderzoek naar het voorkomen v. tub. bac. in maaginhoud - Ned.T.v.Gen. 1947, 2507.
140. MALMROS, H. c.s., Zur Diskussion über den Beginn der Lungentub. beim Erwachsenen - Zschr.Tbk. 1939, 81.
141. MANTHEL c.s., - Transact.12th Conf.Chemother.Tub. 1953, 254.
142. MÄRTENSSON, A. (cit. Sinding-Larsen).
143. MEDICAL RESEARCH COUNCIL - Brit.med.J. 1953, 1, 521.
144. MEDLAR, E.M. c.s. - Am.Rev. of Tub. 1944, 50, 490.
145. MICHGELSEN, H.W.B., Grensgebieden v.d. resectiether. bij de longtub. - Diss.Leiden 1955.
- 145a MIDDLEBROOK, G. c.s., Diagnostic and Biological Problems of isoniazid-resistant Tubercle Bacilli - Bull.of the Int.Union against Tub. 1956, Vol. XXVI, no 3-4, 180.
146. MITCHELL, R.S., Late Results of modified Bed-Rest in active uncomplicated minimal Pulm. Tub. - Am.Rev.of Tub. 1953, 67, 401.
147. MORIN, J., The use of combined antib. in the treatment of tub. - Bull.Int. Tub. 1953, 23, 336.
148. MORIN, J. - Médecine et Hygiène 1953, 236, 51.
149. MORONEY, M.J., Facts From Figures, 1953.
150. MÜNCHBACH, W., Das Schicksal der lungentub. Erwachsenen - Tbk. Biblioth. no 49.
151. NED.SANAT.VERZ., Jaarverslagen 1946 e.v.
152. NOEHREN, Th.H. - J.of Lab.and Clin.Med. 1947, 526.
153. NUBCER, J., Lobectomies et Pneumonectomies dans la Tub. Pulm. - La Presse Méd. 1950, 1049.
154. OOSTERBAAN, Y.N., Het voorkomen van bij kweken pos. blijvend sputum bij longtub. - Ned.T.v.Gen. 1949, 1308.
155. OOSTERBAAN, Y.N., Beschouwingen n.a.v. Röntgenologische en Path. Anat. bevindingen bij longresecties wegens tub. - Ned.T.v.Gen. 1954, 1037.
156. OOSTERBAAN, Y.N., De daling van morb. en mort. bij alle vormen van tub. (1949-1955) - Tegen de Tub. 1956, 3, 48.
157. OVERHOLT, R.H. c.s., Thoracoplasty in older Patients - Am.Rev.of Tub. 1940, 41, 143.
158. OVERHOLT, R.H. c.s., The place of Pulm. Resection in the treatment of Tub. - Dis. of the Chest 1952, 21, 32.
159. PAINE, A.L., Surgical Treatment of Pulm. Tub. in an isolated Sanat. - The J.of Thor.Surg. 1955, 30, 202.
160. PINNER - Am.Rev.of Tub. 1942, 46, 582.
161. POLACK, R.T. c.s., The Disappearance of Tub. Bac. from the sputum Following Thoracoplasty - Am.Rev.of Tub. 1951, 64, 307.
162. POULSEN, V. - Act.Paed. 1932, 12, 25.
163. PUFFER - Am.Rev.of Tub. 1945, 51, 295.
164. RAUCH, H.W.M., Behandlungs-Ergebnisse bei Tub. Riesen-Kavernen - Ztsch.für Tub. 1956, 107, 236.
165. REFSUM, E., Thoracoplasty in the treatment of cavernous tub. - Act.Tub. Scand. 1951, Suppl. 29.
166. REISNER, Incipieny and Evolution of Pulm. Tub. - Am.Rev.of Tub. 1948, 57, 207.
167. ROBINS, A.B., The Unhospitalized Tub. Patient - Am.Rev.of Tub. 1954, 69, 26.

168. ROBINS, A.B., Oral Antimicrobial ther. of non-hospitalized Tub. Patients - Am.Rev.of Tub. 1954, 70, 1042.
169. ROBINSON, L.R. - Am.Rev.of Tub. 1943, 47, 22.
170. ROBITZEK, E.H. - Lancet 1952, 547, 557.
171. ROPER, W.H. c.s., - Am.Rev.of Tub. 1941, 43, 543.
172. ROPER, W.H. c.s., Primary serofibr. Pleural Effusion in Milit. Personnel - Am.Rev.of Tub. 1955, 71, 616.
173. ROSS NIKLASSEN, T. c.s., A Study of the onset and course of open pulm. tub. in adults, living in Aalborg county in the years 1936-1949 - Ugeskr. Laeg. 1951, 307.
174. ROSSEL, G. c.s., Le destin des Tub. Pulm. soignées au Sanat. populaire Neuchatelois de 1921 à 1941 - Schw.Zschr. für Tub. 1:51, Suppl. ad Vol. VIII.
175. RIJSSEL, S.Th.G.v., Enige bevindingen bij Tub. na behandeling met strepto. - Ned.T.v.Gen. 1950, 135.
176. SCHLOSSER, R.J. c.s., Resection Failures in Pulm. Tub. - J.of Thor.Surg. 1955, 29, 335.
177. SCHWARTING, V.M., The action of gastric contents on Tub.Bac. - Am. Rev.of Tub. 1948, 58, 123.
178. SEGHERS, K.K.M.F., Segmentresecties v.d. long - Diss.Groningen 1953.
179. SEIP, M., On treatment of Tub. cavities by Extrapleural Pneumoth. and thoracoplasty - Act.Tub.Scand. 1949, Suppl. 19.
180. SERGENT, E. - Presse Méd. 1941, 49.
181. SINDING-LARSEN, Chr.M.F., On the collapse treatment of Pulm. Tub. - Act.Tub.Scand. 1937, Suppl. LXXX.
182. SNELL, W.E. - Lancet 1951, 2, 415.
183. SPANJAARD, R. c.s., Belang van syst. bronchoscopie na resectiether. - Ned.T.v.Gen. 1952, 15.
184. STADNICHENKO, A. c.s. - J.A.M.A. 1940, 114, 634.
185. STANLEY, N. c.s., Minimal lesions - Am.Rev.of Tub. 1954, 70, 15.
186. STEENKEN, W. c.s., Streptomycin and Dihydrostr. in Tub. - 1949, Riggins and Hinshaw.
187. STEGERHOEK, C.I., De behandeling van caverneuze longtuberculose - Diss. Utrecht 1954.
188. STEININGER, W.J. c.s., Long term antimicr. ther. without collapse. 300 cases of pulm. tub. treated for one year or longer - Dis.of the Chest 1955, 28, 177.
189. STEINLIN, H. Die Dauerresultate nach Chemother. der Tub. - Schw.Zsch. f. Tub. 1955, vol. 12,
190. STEINLIN, H., Das Tuberk. Recidiv - Schw.Zsch.f.Tub. 1955, 12, 362.
191. STEPHENS, M.G., Pulm. Tub. Relapse and Mort - Am.Rev.of Tub. 1954, 70, 601.
192. STIEHM, R.H. - Am.J.Med.Sci. 1937, 194, 340.
193. STOCKS, G. c.s., On the Influence of San. and Disp. treatment and Housing conditions on Pulm. Tub. - Annals of Eugenics Vol. I, 407.
194. STRANDGAARD, E., Comparison between the results of conserv. treatment and Pneumoth. treatment in recent unilateral Pulm. Tub. of limited extent - Act.Tub.Scand. 1944, 18, 292.
195. STRANDGAARD, E., On the treatment and prognosis of Pulm. Tub. without cavitation - Act.Tub.Scand. 1946, 20, 183.
196. STRANDGAARD, E., Intermittent excr. of Bacilli in Pulm. Tub. - Act. Tub.Scand. 1950, 24, 269.
197. STURM, A., Zweijährige Erfahrungen mit TB₁ bei schweren Lungentub. - Deutsche Med.Wschr. 1949, 74, 726.
198. TATTERSALL, H.W., The Survival of Sputum-positive consumptives - Tubercle 1947, 85, 107.
199. THOMPSON, L.W. c.s., Collapse Therapy in Pulm. Tub. - Am.Rev.of Tub. 1942, 45, 357.
200. THOMPSON, B.C. - Tubercle 1942, 23, 139.

201. THOMPSON, J.R., Open Healing of Tub. Cavities - Am.Rev.of Tub. 1955, 72, 601.
202. TOERNING, K. (Titel zie Crafoord) - Bull.of the Int.Union against Tub. 1954, 24, 257.
203. TRAIL, R.R., After-history of Artif. Pneumoth. - The Quart.J.of Med. No 3, 415.
204. TSUTOMU OYAMA, Factors influencing Relapse in Pulm. Tub. - Am.Rev. of Tub. 1955, 73, 613.
205. TUYNS, A. - Act.Belg.Tub. 1952, 125.
206. TUNNERHOFF - Beitr.Klin.Tub. 1952 Bnd 107.
207. UHDE, H. - Deutsche Med.Wschr. 1952, no 41.
208. UNITED STATES PUBLIC HEALTH SERVICE - Am.Rev.of Tub. 1953, 67, 553.
209. UNITED STATES PUBLIC HEALTH SERVICE - Am.Rev.of Tub. 1954, 69, 1.
210. VINK, H.H. c.s., Afwijkende weefselreacties als sympt. v.d. verminderde virulentie v. Tub. bact. die resist. zijn tegen INH - Ned.T.v.Gen. 1956, 1149.
211. VLIET, B.v., Pleur. exs. en longtub. - Ned.T.v.Gen. 1951, 684.
212. VRIES-BRUIJN, A.E.J.de - Tegen de Tuberc. 1949, no 3.
213. VOS, H., Vijftig jaar Tub. Bestr. - Ned.T.v.Gen. 1948, 4077.
214. VOS, H., Het misbruik van strepto bij Tub. - Ned.T.v.Gen. 1949, 3898.
215. VOS, H., Over de revalidatie van de Tub.patiënt - Ned.T.v.Gen. 1953, 1669.
216. VOS, H., De invloed van combinatie van Tuberculostatica op het ontstaan v. resistentie bij de beh. v. Tub. - Ned.T.v.Gen. 1955, 1209.
217. WAGNER, R. c.s. - Ärtzl.Wsch. 1952, no 28.
218. WARNS, E.H.J., Tuberc. v. tonsillen en adenoid - Ned.T.v.Gen. 1954, 3185.
219. WEYEL, J., Stat.Pleur.exs.idiop. - Diss.Utrecht 1946.
220. WIDELOCK, D. c.s., Laborat. diagn. Proc. Employed on sput. spec. from ambul. Tub. Patients treated with INH - Am.Rev.of Tub. 1954, 70, 349.
221. WIESE, R.E., Spont.closure of Tub.Cavities - Am.Rev.of Tub. 1941, 44, 92.
222. WINGE, K., Collective results of Mass. Exam. - Acta Tub.Scand. 1950, 24, 201.
223. WOLFF, H.L. Iets over de werking van INH - Ned.T.v.Gen. 1953, 1262.
224. YATES - Brit.Med.J. 1945, 2, 530.
225. ZAPATERO, J. c.s., Prognosis of inapparent pulm. tub. - Rev.Exp.Tuberc. 1954, 23, 232, 335.

